

R
EXD.

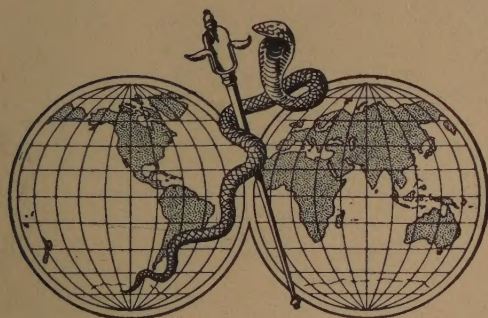
T. 51
ONV. ALTH. INST.
OLOGY LIBRARY
7 JUL 1958
EU.59.
ATE

1958

N° 2 (Mars-Avril)

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ
DE
PATHOLOGIE EXOTIQUE
ET DE SES FILIALES

SECRÉTAIRES GÉNÉRAUX : R. DESCHIENS ET M. RIOU



SIÈGE DE LA SOCIÉTÉ : INSTITUT PASTEUR, PARIS

MASSON ET C^o, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, Boulevard Saint-Germain
PARIS

Publication périodique bimestrielle

Les BULLETINS DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE paraissent 6 fois par an ;
ils sont numérotés de 1 à 6.

PRIX DE L'ABONNEMENT : France, Colonies, 4.300 fr.; Etranger, 12 \$

SOMMAIRE DU NUMÉRO 2

ORDRE DU JOUR DES SÉANCES 143

COMMUNICATIONS. 145

- BLANC (G.). — A propos de la bactériémie expérimentale du lapin 145
GIRARD (G.). — Données numériques sur la densité microbienne d'une rate de souris morte de peste septicémique. 146
MONESTRUC (E.). — Les raisons de la ténacité de l'endémie lépreuse à la Martinique 149
MONESTRUC (E.), GARCIN (D.), BERDONNEAU (R.) et BENOIST (J.). — Renseignements obtenus par la pratique simultanée de la tuberculino- et de la lépromino-réaction chez les enfants contacts de lépreux apparemment indemnes de lèpre (Discussion : M. L.-R. MONTEL) 154
DEPOUX (R.) et ORJO (J.). — Deuxième note sur la réaction de fixation du complément dans le diagnostic de la rage 157
PANTHIER (R.) et CARTEAUD (J.-P.). — Recherche d'une méthode précise de titrage des anticorps par test de séroprotection. III. Variations du temps de contact et de la température du mélange virus-sérum *in vitro* avant l'inoculation 159
MIKOL (C.) et SOLENTE (G.). — Réaction universelle de Kahn et sérums pianiques (Discussion : M. L.-R. MONTEL, M. RIOU) 163
LACAN (A.) et PEEL (E.). — *Plasmodium ovale* Stephens 1922 en Afrique Equatoriale Française. 167
PIRAME (Y.) et BECQUET (R.). — La leishmaniose cutanée au Tchad 170
LAPIERRE (J.), LARIVIÈRE (M.) et ROUSSET (J.-J.). — Protection de la souris contre une souche virulente de *Trypanosoma gambiense* par certaines espèces de *Borrelia* 171
COLLOMB (H.) et SALLES (P.). — Du rôle possible des facteurs humoraux (cryoglobulines) dans la pathogénie de certaines manifestations nerveuses de la trypanosomiase humaine africaine, des atteintes périphériques en particulier 177
X TRAVASSOS SANTOS DIAS (J. A.). — Sur la priorité du nom *Codicera* Macquart, 1855 dans la systématique de la famille *Tabanidae* Loew, 1860 180

MÉMOIRES 183

- PANTHIER (R.). — Recherche d'une méthode précise de titrage des anticorps par test de séroprotection. IV. Interprétation des résultats. Résultats complémentaires. Discussion et conclusion. 183
MILLE (R.), LE MINOR (L.) et CAPPONI (M.). — Nouvelle contribution à l'étude des *Salmonella* du Centre et du Sud-Viet-Nam. Recherches chez les lézards 198
SANKALE (M.), LE VIGUEULOUX (J.), RIVOALEN (A.) et MILHADE (J.). — La place des zoonoses dans la pathologie du Soudan français (Discussion : R. DESCHRENS) 203
LAMY (L.) et MOLINARI (V.). — Diversité et interprétation des réponses des différents complexes [Amibes-Flore bactérienne] à l'action de substances antibiotiques 209
BRUMPT (L. C.) et BRUMPT (V.). — Résistance au paludisme et hémoglobines anormales (en particulier hémoglobine E) 211
LACAN (A.). — Indices gamétocytiques et gamétocytométriques dans la transmission et la prémunition du paludisme 215
LAPIERRE (J.). — Myiase cutanée à *Hypoderma bovis*. Effets de la corticothérapie sur l'éosinophilie. 232
RAGEAU (J.) et VERTVET (G.). — Présence d'Ornithodores (Acarins, *Argasidae*) aux Iles Chesterfield (Pacifique Sud) 238
Rapport du Comité d'Experts des Maladies vénériennes et des Tréponématoses (Organisation Mondiale de la Santé). 245
BARME (M.). — Contribution à l'étude des Serpents marins venimeux (*Hydrophiidae*) du Viet-Nam. 258

SOCIÉTÉ DES SCIENCES MÉDICALES DE MADAGASCAR 266

SOCIÉTÉ MÉDICALE DE L'A. O. F. 271

ERRATUM 275

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE ET DE SES FILIALES

SÉANCES DES 12 MARS ET 16 AVRIL 1958

ORDRE DU JOUR DES SÉANCES

SÉANCE DU 12 MARS 1958

PRÉSIDENCE DE M. H. GALLIARD

BLANC (G.). A propos de la bactériémie expérimentale du lapin. — COLLOMB (H.) et SALLES (P.). Du rôle possible des facteurs humoraux (cryoglobulines) dans la pathogénie de certaines manifestations nerveuses de la trypanosomiose humaine africaine, des atteintes périphériques en particulier. — GIRARD (G.). Données numériques sur la densité microbienne d'une rate de souris morte de peste septicémique. — LAMY (L.) et MOLINARI (V.). Diversité et interprétation des réponses des différents complexes « Amibes-Flore bactérienne » à l'action de substances antibiotiques. Conclusions pratiques. — LAPIERRE (J.). Myiase cutanée à *Hypoderma bovis*. Effets de la corticothérapie sur l'éosinophilie. — LAPIERRE (J.), LARIVIÈRE (M.) et ROUSSET (J. J.). Protection de la souris blanche contre une souche virulente de *Trypanosoma gambiense* par certaines espèces de *Borrelia*. — MIKOL (C.) et SOLENTE (G.). Réaction universelle de Kahn et sérums pianiques. — MONTESTRUC (E.), GARCIN (D.), BERDONNEAU (R.) et

BENOIST (J.). Renseignements obtenus par la pratique simultanée de la tuberculino et de la lépromino-réaction chez les enfants contacts de lépreux apparemment indemnes de lèpre. — MONTES-TRUC (E.). Les raisons de la ténacité de l'endémie lépreuse à la Martinique. — PANTHIER (R.) et CARTEAUD (A. J. P.). Recherche d'une méthode précise de titrage des anticorps par test de séro-protection. III. Variations du temps de contact et de la température du mélange virus-sérum *in vitro* avant l'inoculation. — PANTHIER (R.). IV. Interprétation des résultats. Résultats complémentaires. Discussion et conclusion.

SÉANCE DU 16 AVRIL 1958

PRÉSIDENCE DE M. H. GALLIARD

BARME (M.). Contribution à l'étude des Serpents marins venimeux (*Hydrophiidæ*) du Viet-Nam. — BAYLET (R. J.) et GILBERT-DESVALLONS (Y.). Lymphoréticulose bénigne d'inoculation. Cas dakarois. — BRUMPT (L. C.) et BRUMPT (V.). Résistance au paludisme et hémoglobines anormales. — DEPOUX (R.) et ORIO (J.). Deuxième note sur la réaction de fixation du complément dans le diagnostic de la rage. — HARTER (P.). *Dermatosis papulosa nigra* en Afrique noire. — LACAN (A.). Indices gamétocytiques et gamétocytométriques dans la transmission et la prémunition du paludisme. — LACAN (A.) et PEEL (E.). Fréquence de *P. ovale* en Afrique Equatoriale. — MILLE (R.), LE MINOR (L.) et CAPPONI (M.). Nouvelle contribution à l'étude des *Salmonella* du Centre et du Sud Viet-Nam. Recherches chez les lézards. — PIRAME (Y.) et BECQUET (R.). La leishmaniose cutanée au Tchad. — RAGEAU (J.) et VERVERT (G.). Présence d'Ornithodores (Acariens, *Argasidæ*) aux Iles Chesterfield (Pacifique Sud). — SANKALE (M.), LE VIGUELOUX (J.), RIVOALEN (A.) et MILHADE (J.). La place des zoonoses dans la pathologie du Soudan français. — TRAVASSOS SANTOS DIAS (J. A.). Sur la priorité du nom *Cadicerca* Macquart, 1855 dans la systématique de la famille *Tabanidæ* Loew, 1860.

COMMUNICATIONS

A PROPOS
DE LA BACTÉRIÉMIE EXPÉRIMENTALE DU LAPIN

PAR GEORGES BLANC (*)

Dans son intéressant travail sur le comportement de *Pasteurella tularensis* chez le pou de l'homme (1) ROGER D. PRICE explique comment il infecte les poux sur lapin par la méthode de SNYDERS et WHEELER (2) : *Utilizing the marginal ear vein of a rabbit for an intravenous inoculation of a massive dose of the infectious organisms. All lice used were starved for 12-24 hours before infection. They were applied to the rabbit immediately after the injection of the infectious material and allowed to feed for 20-30 minutes.*

Voici la technique de SNYDERS et WHEELER : *Intravenous technique.*

In this method the infective inoculum, a suspension of yolk sac, was injected into the ear vein of the rabbit's blood and rickettsiæ. A very high percentage of infection of lice was obtained by the injection of 8 cm³ of a 20 o/o yolk sac suspension in saline into a rabbit weighing approximately 700 g. The entire amount of yolk sac was injected in less than 3 minutes.

Sans vouloir soulever de question de priorité, je tiens à rappeler que nous employons cette technique de bactériémie expérimentale du lapin depuis de longues années à l'Institut Pasteur du Maroc. En 1944 nous l'exposons ainsi dans un travail sur le comportement des microbes pathogènes chez les insectes hématophages (3).

« Certains microbes pathogènes ne provoquent pas de septicémie véritable chez les animaux de laboratoire mais simplement une bactériémie plus ou moins légère et plus ou moins fugace. Nous avons utilisé pour les infecter (les puces) (**) la propriété qu'elles ont de se gorger avidement sur le lapin et nous les avons mises à piquer sur un animal chez lequel nous avons provoqué expérimentalement une bactériémie intense. Voici cette technique : un lapin est attaché sur le dos, la peau du ventre soigneusement épilée. Il reçoit par injection dans une veine marginale de l'oreille 3 à 4 cm³

(*) Séance du 12 mars 1958.

(**) Il s'agit de *Xenopsylla cheopis*.

d'une émulsion microbienne titrée à 3 milliards par centimètre cube ; on constate une bactériémie intense qui permet d'affirmer que les puces mises à piquer doivent pour la plupart s'infecter.

« Cinq minutes après que le lapin a reçu l'injection intraveineuse de la dilution microbienne, les puces sont mises à piquer sur lui de la façon suivante : plusieurs centaines de puces, récemment écloses et n'ayant jamais piqué, sont introduites dans un large tube, type tube Borrel, fermé à ses deux extrémités par une étoffe de soie à bluter n° 8. Ce tube est appliqué, par une de ses extrémités, sur la paroi ventrale, soigneusement épilée, du lapin et maintenue le temps suffisant aux puces pour se gorger, soit en général une demi-heure. Des examens à la loupe binoculaire permettent de s'assurer que toutes les puces sont bien gorgées.

Au cours de l'opération, une goutte de sang prise à la veine marginale de l'oreille opposée à celle qui a servi de point d'inoculation, est ensemencée sur milieux usuels. Ceci permet de s'assurer de l'intensité de la bactériémie provoquée. Dès que les puces sont gorgées, dix d'entre elles sont broyées dans quelques gouttes de bouillon et la dilution ensemencée, ce qui permet de vérifier que les puces ont effectivement ingéré des microbes au cours de leur repas sanguin.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) PRICE (R. D.). — A microscopic study of *Pasteurella tularensis* in the human body louse. *Parasitology*, 1957, **47**, 435.
- (2) SNYDERS (J. C.) et WHEELER (C. M.). — The experimental infection of the human body louse, *Pediculus humanus corporis* with murine sud epidemic louse borne typhus strains. *J. Exp. Medicine*, 1945, **82**, 1.
- (3) BLANC (G.) et BALTAZARD (M.). — Contribution à l'étude du comportement des microbes pathogènes chez les insectes hématophages. *Arch. Institut Pasteur Maroc*, 1944, **111**, 21.

DONNÉES NUMÉRIQUES SUR LA DENSITÉ MICROBIENNE D'UNE RATE DE SOURIS MORTE DE PESTE SEPTICÉMIQUE

Par GEORGES GIRARD (*)

Comme nous utilisons toujours des suspensions de broyat de rate de souris pesteuse, concurremment avec des suspensions de cultures virulentes, pour éprouver le degré de résistance de souris

(*) Séance du 12 mars 1958.

soumises à divers procédés d'immunisation, nous avons cherché à évaluer le nombre de microorganismes contenus dans la rate d'une souris. On sait que chez elle, et il en est de même chez le cobaye, la peste *aiguë* provoque une septicémie massive *préagonique* avec pullulation de coccobacilles dans la rate. Cet aspect serait le plus souvent tout autre si l'animal était sacrifié plusieurs heures avant la mort.

Nous savions *a priori* que nous n'arriverions qu'à une vague approximation en raison des variations individuelles et surtout des écarts qui vont du simple au triple dans le volume des rates selon la durée de l'évolution de la maladie qui, sous sa forme *aiguë* oscille entre 30 heures et 5 jours. Mais en tenant compte de la multiplicité de nos observations qui s'étendent sur plusieurs années, nous avons pensé être en mesure de chiffrer dans un certain ordre de grandeur le nombre de bacilles pesteux viables dans une rate de souris.

Technique. — La rate est prélevée aseptiquement et broyée par moitié ou en totalité dans un verre conique, à sec, après addition d'un peu de sable fin stérile. On ajoute goutte à goutte un volume déterminé d'eau salée physiologique, 5 ml. par exemple. La suspension obtenue est assez homogène car la rate pesteuse est congestive et diffuente. On procède sans tarder à des dilutions décimales en eau salée de 10^{-1} à 10^{-6} en prenant soin de changer de pipette à chaque opération. On effectue ensuite les ensemencements sur tubes de *gélose peptonée* — et non de *gélose nutritive* classique au bouillon de viande peptoné dont nous avons montré qu'il renfermait des principes inhibiteurs s'opposant à la croissance de faibles inoculats de *P. pestis* (1) — avec une anse de platine calibrée. Pour une dilution déterminée, on fera 10 prélèvements, chacun étant étalé à plusieurs reprises sur la surface d'un tube ; incubation 3 jours à 26-30° C, après quoi on compte les colonies sur chacun des 10 tubes et on prend la moyenne qui donne le chiffre des microbes viables dans le volume ensemencé. Dans la pratique, on s'arrête aux dilutions 10^{-5} et 10^{-6} car aux concentrations supérieures, c'est une culture en nappe que l'on constate ou, à 10^{-1} par exemple, des colonies isolées, parfois confluentes, qui ne dérivent pas d'une cellule unique, mais généralement d'un amas de germes non dissociés ; le bacille pesteux dont le type normal affecte le type R est rarement isolé dans les suspensions salines, cet isolement étant réalisé au mieux dans les suspensions les plus diluées. Aussi ne tenons-nous compte que des résultats acquis avec les ensemencements de ces dernières et, en fait, de 10^{-6} dans la majorité des cas.

Voici à titre d'exemple le protocole d'une expérience :

2-11-1956 : 1/2 rate broyée dans 10 ml. d'eau salée. Ensemencement d'une anse (1/350 ml.) des dilutions 10^{-5} et 10^{-6} .

Nombre de colonies après 3 jours d'étuve à 26°		
N° des tubes	Dilution 10^{-5}	Dilution 10^{-6}
1	24	3
2	14	5
3	14	0
4	6	3
5	24	3
6	25	4
7	22	1
8	9	2
9	11	3
10	9	2
Moyenne	15,8 15,3	26 2,6

Soit, en ne prenant en considération que les résultats fournis par la dilution 10^{-6} , 2,6 colonies pour 1/350 ml. Pour le même volume de suspension mère $2,6 \times 10^6 = 2.600.000$ germes et par millilitre 930.000.000. Pour les 10 ml. représentant la 1/2 rate 9,3 milliards et pour la rate entière 18,6 milliards de germes viables.

Le même calcul avec le chiffre des colonies de la dilution 10^{-5} donnerait 11,06 milliards et la moyenne de ces deux totaux serait de 14,8 milliards. Nous avons dit plus haut pourquoi nous estimions devoir nous en tenir aux résultats de l'ensemencement de la plus haute dilution.

Discussion. — Ces chiffres n'ont qu'une valeur relative, ils varient d'une expérience à l'autre et bien des critiques pourraient être opposées à cette technique réduite à une extrême simplicité. Le changement de pipette pour la préparation de chaque dilution réduit dans une proportion impossible à évaluer le nombre des germes ensemencés car ils ne sont pas entraînés en totalité dans la dilution suivante ; mais cette erreur « en moins » est loin d'être aussi préjudiciable que celle qui découlerait de l'emploi de la même pipette laquelle, dès la première aspiration, celle de la suspension mère, garderait sur sa paroi un dépôt adhérent dont les germes se répartiraient irrégulièrement dans les dilutions successives et fausseraient complètement l'interprétation ; en effet, comparant cette technique à la précédente sur le même matériel, nous arrivions à un chiffre global 3 fois supérieur à celui ci-dessus rapporté. Des dilutions intermédiaires plus rapprochées entre 10^{-5} et 10^{-7} permettraient de serrer le problème de plus près, mais ce qui nous impor-

taut était de savoir dans quelles limites évoluait la richesse microbienne d'une rate de souris pesteuse; elle se situe entre 5 et 25 milliards.

Puisqu'il s'agit de germes virulents, on pourrait procéder à cette évaluation non plus par l'ensemencement mais par l'inoculation dans le péritoine de la souris et, par la connaissance de la dose minimale mortelle — en admettant qu'un germe unique suffise à tuer la souris — avancer qu'il y a au moins un coccobacille dans le volume de la dilution la plus élevée administrée à la souris. Par ce procédé que nous avons expérimenté plusieurs fois, nous aboutissons à un chiffre environ 10 fois plus faible que par l'ensemencement. Le fait n'est pas pour nous surprendre car nous savons depuis longtemps, et surtout par les recherches de OTTEN (2) que dans une culture de peste qualifiée virulente, existent des cellules dépourvues de cette qualité. S'il faut plusieurs unités virulentes pour provoquer une infection mortelle chez la souris (mettons 5 ou 10, nombre susceptible de varier largement d'un animal à l'autre), c'est bien par l'ensemencement sur un milieu dans lequel *P. pestis* pousse à l'unité (3) que nous sommes en mesure de répondre aussi approximativement que possible à la question posée dans cette note.

Sur ces données, nous avons au moins la ferme conviction que dans nos recherches immunologiques effectuées généralement avec la dilution 10^{-3} dont nous inoculons aux souris 3/100 de ml. nous recourons à une épreuve sévère qui comporte entre 100 et 1.000 doses mortelles et à laquelle succombent pratiquement de peste *aiguë* tous les animaux témoins.

BIBLIOGRAPHIE

1. GIRARD (G.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1956, 90, 8-12.
2. OTTEN (L.). — *Ind. J. Med. Res.*, 1936, 24, 73-101.
3. TCHAN (Y. T.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1949, 42, 3-4.

LES RAISONS DE LA TÉNACITÉ DE L'ENDÉMIE LÉPREUSE A LA MARTINIQUE

Par ETIENNE MONTESTRUC (*)

La prophylaxie de la lèpre tend chaque jour à devenir plus scientifique. Le temps n'est plus où l'isolement inhumain des lépreux — et parmi ces sujets isolés, certains n'étaient nullement atteints de la lèpre — constituait la seule mesure de protection vis-

(*) Séance du 12 mars 1958.

à-vis de l'homme sain. Mesure de protection bien illusoire d'ailleurs, car, avant que ne soit posé le diagnostic de lèpre, les malades avaient largement le temps d'essaimer les germes du mal.

Aujourd'hui, sanatorium, préventorium, crèche et, surtout, dispensaire constituent les organismes réellement efficaces de cette prophylaxie.

Les traitements sulfonés sont simples, peu onéreux, permettent une stérilisation rapide des sujets contagieux.

Des études immunologiques récentes et les premiers résultats pratiques enregistrés permettent l'immense et réconfortant espoir que la vaccination par le B. C. G., en créant une para-immunité antilépreuse, préservera dans une certaine mesure les enfants de la maladie ou donnera à ceux qui, malgré cette vaccination en seraient atteints, une forme plus bénigne. Et comme c'est principalement dans l'enfance, dans le milieu familial ou de cohabitation infecté, que se produit la contagion, un pas important de plus sera fait dans l'éradication du fléau.

Bref, dans la lutte contre la lèpre, l'euphorie a gagné de nombreux léprologues.

Nous avouons ne pas la partager.

Notre expérience de plus d'un quart de siècle dans l'épidémiologie de la lèpre, nous oblige, personnellement, à être moins optimiste, tout au moins en ce qui concerne la Martinique, où cependant, si on la compare à celle instituée dans les îles voisines, la prophylaxie antilépreuse est bien organisée.

Le recensement en général et surtout celui des jeunes malades avec des formes névritiques et lépromateuses graves et quelques-unes à évolution très rapides est bien loin de se ralentir et, en ce qui concerne les jeunes lépreux de moins de vingt ans, les chiffres indiqués par le tableau n° I nous paraissent éloquentes.

TABLEAU I

Années	Nouveaux malades dépistés			Nouveaux lépromateux dépistés		
	Total	Agés de moins de 20 ans	Pourcentage o/o	Total	Agés de moins de 20 ans	Pourcentage o/o
1951	127	38	28,1	17	5	29,4
1952	110	42	38,1	27	11	40,7
1953	99	52	52	23	11	47,8
1954	196	71	40	45	12	26,6
1955	217	81	37,3	53	14	26,4
1956	130	61	46,1	34	14	47,1
1957	113	41	36,2	29	13	47,8
Total	992	386	38,9	228	80	35

Ces chiffres enregistrés depuis plusieurs années montrent indiscutablement que les mesures prophylactiques existant actuellement sont loin d'être suffisamment efficaces.

Pour quelles raisons ?

1° DÉPISTAGE. — Beaucoup trop de malades dépistés par le centre de dépistage de l'Institut Pasteur ne sont dirigés sur ce centre que trop longtemps après le début de leur mal. Ils ont donc largement le temps d'essaimer autour d'eux les germes du mal. Témoin cette malade lépromateuse qui, avant d'être hospitalisée, a eu le temps de positiver le Mitsuda (cette réaction positive ne traduisant pas une para-allergie tuberculeuse, le Mantoux étant négatif) de 5 enfants sur 6 (2 enfants à elle et 3 neveux ou nièces) vivant avec elle. Le dépistage clinique est donc insuffisant.

Remèdes : Education sanitaire afin qu'au moindre signe cutané ou nerveux suspect, le sujet aille consulter un médecin.

Dépistage scolaire systématique par médecins spécialisés.

2° ISELEMENT DES MALADES CONTAGIEUX. — A notre sens, la question ne se pose pas de la nécessité de l'isolement des malades contagieux. C'est prendre bien maladroitement la défense des lépreux que de prétendre, comme certains l'ont déjà fait à Rome lors de la Conférence organisée par les Chevaliers de Malte en avril 1956 pour la défense et la réhabilitation des lépreux, que cet isolement est inutile et parfois même nuisible pour le malade à cause d'une prétendue stigmatisation future.

Certes, les muqueuses naso-pharyngiennes sont très rapidement stérilisées par les sulfones. Mais plus de 50 0/0 des malades présentent encore des bacilles de Hansen dans leur mucus nasal après les deux premiers mois de cure et, par ailleurs, le bacille de Hansen résiste bien davantage dans le derme. A la fin de 1957, il existait encore au sanatorium de l'hôpital Albert-Clarac un malade hospitalisé depuis quatre ans à sérosité dermique encore positive et deux, hospitalisés depuis plus de deux ans. Trois autres présentaient également des bacilloscopies dermiques positives, avaient été dépistés depuis plusieurs années, avaient très irrégulièrement suivi le traitement au dispensaire et avaient demandé l'hospitalisation au cours de l'année devant l'évolution de leur mal. Il semble bien que chez ces sujets, peu ou mal traités, la résistance des germes aux sulfones soit augmentée. Or, où un traitement peut-il être plus régulier chez ces malades insouciants ou inconscients qu'à l'hôpital ?

Donc, pour nous, l'isolement doit être la règle pour tous ceux qui sont atteints de formes lépromateuses ou qui, tuberculoïdes ou indéterminés, présentent des bacilloscopies muqueuses ou cutanées positives.

Certes, nous avons enregistré en 1957 une grosse amélioration dans le pourcentage de ces nouveaux malades dépistés dans le courant de l'année et hospitalisés, ainsi que le montre le tableau suivant.

TABLEAU II

Années	Lépromateux			Autres malades à bacilloscopies positives			Total des malades à bacilloscopies positives		
	Dépistés	Hospitalisés	o/o	Dépistés	Hospitalisés	o/o	Dépistés	Hospitalisés	o/o
1955	53	34	64,1	38	9	23,7	91	43	47,2
1956	34	20	58,8	14	5	35,7	48	25	52
1957	29	22	78,5	4	3	75	33	25	75,7

Si nous enregistrons avec satisfaction cette amélioration dans le pourcentage des malades à bacilloscopies positives dépistés cependant et hospitalisés dès leur dépistage, il n'en reste pas moins vrai, d'abord que certains d'entre eux sont atteints depuis longtemps avant d'être dépistés et que 20 o/o encore de ces malades récemment dépistés échappe à l'isolement.

Mais, se pose une autre question peut-être aussi importante : la majorité des léprologues considère comme seuls dangereux pour leur entourage les malades lépromateux ou les autres malades présentant des bacilloscopies positives. En réalité, on n'en sait rien, ainsi que MONTEL et nous-même l'avons fait remarquer à Rome à la Conférence d'avril 1956. Il existe en effet des faits troublants : des enfants, tout jeunes, n'ayant pas encore fréquenté d'autre milieu que le milieu familial et se contaminant au contact de parents atteints de lèpres dites fermées, indéterminées ou tuberculoïdes sans bacilles lépreux microscopiquement décelables ; un enfant — nous n'en avons qu'une seule observation il est vrai — âgé de trois ans, n'ayant pas quitté le milieu familial, imprégné par le bacille de Hansen seul (Mitsuda positif, Mantoux négatif), vivant au contact de son père, atteint de lèpre de la forme indéterminée sans bacille lépreux. Enfin, il suffit de connaître l'évolution des lèpres indéterminées non soignées pour savoir qu'une proportion non négligeable de ces lèpres non soignées évoluent vers le type lépromateux et qu'une sérosité dermique vierge de bacilles lépreux aujourd'hui peut très bien en contenir demain. Ces germes existaient donc dans la lésion cutanée bien avant d'être mis en évidence par le microscope.

C'est pourquoi il nous paraît très hasardeux d'affirmer l'absence

de danger total de ces malades et, en ce qui nous concerne, d'une part nous acceptons bien volontiers tous ceux d'entre eux qui désirent être hospitalisés et, d'autre part, nous leurs demandons constamment la surveillance clinique, bactériologique et immunologique des enfants vivants à leur contact.

3° SURVEILLANCE DES ENFANTS CONTACTS DE LÉPREUX. — Depuis déjà quelques années nous avons intensifié la surveillance des enfants contacts de lépreux. La situation familiale de chaque nouveau malade recensé est rigoureusement établie et les enfants de moins de 15 ans doivent être, sur notre demande, dirigés vers le dispensaire Marchoux (examen clinique), le dispensaire Calmette (tests immunologiques tuberculiques et léprominiques et vaccination éventuelle au B. C. G.), l'Institut Pasteur (examens bactériologiques). Depuis 1954 nous avons pu ainsi examiner 388 enfants contacts de lépreux, dont plusieurs ont été dépistés précocement (12), 376 mis sous surveillance et 277 vaccinés au B. C. G. Mais le chiffre des enfants de contacts contrôlés atteint à peine le 1/3 de celui des convoqués.

4° VACCINATION PAR LE B. C. G. — Des recherches dont nous publierons par ailleurs les résultats ont montré qu'un très fort pourcentage d'enfants contacts de lépreux (66 o/o) âgés de 0 à 15 ans étaient tuberculino et lépromino-négatifs et que 23,4 o/o étaient tuberculino-positifs et lépromino-négatifs. Si la question de la vaccination pour le premier groupe doit être résolue par l'affirmative, par contre il est permis d'hésiter pour le second qui comprend des sujets résistants à l'infection tuberculeuse et sensibles à l'infection lépreuse. Il est de toute évidence que la question ne se poserait pas si la vaccination avait été pratiquée à la naissance chez tous les enfants contacts de lépreux.

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

Malgré les mesures prophylactiques déjà prises en Martinique et infiniment plus rigoureuses que ce qui se fait généralement dans les îles voisines de la Caraïbe, la lèpre ne semble pas diminuer de façon notable. Il nous apparaît que ce sont les imperfections de ces mesures prophylactiques qui soient la cause de cette ténacité de l'endémie lépreuse. Ces imperfections apparaissent surtout : 1° dans le dépistage ; 2° dans l'isolement ; 3° dans la surveillance des enfants contacts de lépreux ; 4° dans la non-vaccination à la naissance par le B. C. G. de tous les nouveau-nés.

Institut Pasteur de la Martinique.

**RENSEIGNEMENTS OBTENUS
PAR LA PRATIQUE SIMULTANÉE DE LA TUBERCULINO
ET DE LA LÉPROMINO-RÉACTION
CHEZ LES ENFANTS CONTACTS DE LÉPREUX
APPAREMMENT INDEMNES DE LÈPRE**

Par ETIENNE MONTESTRUC, DANIEL GARCIN, ROBERT BERDONNEAU
et JEAN BENOIST (*)

Des constatations épidémiologiques faites depuis longtemps ont montré, d'abord le fort pourcentage des atteintes lépreuses chez les enfants contacts de lépreux, ensuite la proportion élevée de lèpres du type tuberculoïde aussi bien chez les contacts de lépreux que chez les contacts de tuberculeux. SOUZA CAMPOS et ses collaborateurs, en particulier, ont attiré l'attention sur ce dernier fait épidémiologique. Les lèpres tuberculoïdes sont, en effet, des lèpres signant la résistance de l'organisme à l'infection lépreuse et le chiffre élevé de cette forme chez ces contacts ne peut résulter que d'une certaine immunité, spécifique pour les contacts de lépreux, croisée pour les contacts de tuberculeux. Et SOUZA CAMPOS cite des chiffres très convaincants à ce sujet (1).

En 1956 et 1957, nous avons simultanément pratiqué l'intradermo-réaction tuberculinique (R. de Mantoux) et l'intradermo-réaction léprominique (R. de Mitsuda) chez 132 enfants âgés de 0 à 15 ans, contacts de lépreux et apparemment indemnes de lèpre, convoqués après dépistage de leurs parents ou autres contacts, dans nos différents services (dispensaires Marchoux et Calmette, Institut Pasteur). Cette surveillance a permis le dépistage précoce de plusieurs jeunes malades. En ce qui concerne les réactions immunologiques pratiquées, nous avons obtenu les résultats suivants en indiquant, en outre, pour chacun des quatre groupes, les conclusions qui, selon nous, découlent de ces résultats.

On constate tout l'intérêt que représentent ces résultats.

Si la question de la prémunition par le B. C. G. ne se pose pas pour l'immense majorité des enfants contacts de lépreux (65 0/0) à tuberculino et à lépromino-réaction négative qui sont justiciables de la vaccination, par contre cette même question se pose pour 23,4 0/0 d'entre eux à Mantoux + et à Mitsuda —. Chez ces sujets, la simple imprégnation tuberculeuse n'a pas été suffisante, dans ces cas, à produire une para-immunité chez des enfants en contact journalier avec des parents lépreux. Il nous apparaît que cette vac-

(*) Séance du 12 mars 1958.

Mantoux	Mitsuda	Nombre de sujets	Pourcentage	Conclusions
—	—	86	65 0/0	Pas d'imprégnation tuberculeuse ou lépreuse. Sensibilité aux deux infections.
+	—	31	23,4 0/0	Imprégnation et résistance à l'infection tuberculeuse. Sensibilité à l'infection lépreuse.
—	+	11	8,6 0/0	Imprégnation et résistance à l'infection lépreuse. Sensibilité à l'infection tuberculeuse.
+	+	4	3 0/0	Imprégnation tuberculeuse et lépreuse. Résistance spécifique et croisée aux deux infections.
Par âge, on compte : 0-5 ans : 27 (20,4 0/0) ; 1-5 ans : 46 (34,8 0/0) ; 6-10 ans : 33 (25 0/0) ; 11-15 ans : 26 (14,7 0/0).				

cination peut se faire à la condition d'être précédée d'un examen clinique et d'un examen radiologique très minutieux. Si ces examens révèlent l'intégrité absolue des champs pulmonaires nous pensons que ces enfants peuvent être vaccinés. Cette question, assez angoissante, ne se poserait pas, si, en pays d'endémicité lépreuse tous les enfants sans exception étaient vaccinés dès leur naissance au B. C. G.

Autre remarque intéressante : le pourcentage atteignant 8,6 0/0 de sujets à Mantoux — et à Mitsuda +, suppose l'existence d'une imprégnation lépreuse, probablement lympho-ganglionnaire, sans manifestation clinique apparente, mais qui n'en est pas moins d'expression de la lésion initiale (ou d'inoculation) et qui exige la surveillance minutieuse de ces enfants.

Enfin, si parmi les enfants à Mantoux — et à Mitsuda +, nous avons constaté 10 fois sur 11 qu'il s'agissait de contacts avec des parents atteints de lèpre lépromateuse hautement bacillifère, nous avons aussi rencontré un enfant de 3 ans, n'ayant pas vécu ailleurs que dans son milieu familial et dont le père était atteint de lèpre de forme indéterminée et à bacilloscopies négatives.

CONCLUSIONS

Les résultats obtenus par la pratique simultanée de la tuberculino et lépromino-réaction chez 132 enfants contacts de lépreux, *apparemment indemnes de lèpre*, montrent que :

1° La grosse majorité d'entre eux (65 0/0) sont sensibles à la fois à l'infection tuberculeuse et à l'infection lépreuse et sont par

conséquent justiciables de la vaccination au B. C. G. qui, à la Martinique, fait virer en 2 mois, 78 o/o des Mitsuda — en Mitsuda +.

2° Que près du 1/4 de ces enfants (23,4 o/o) sont imprégnés par le B. K. (Mantoux +) et non par le B. H. (Mitsuda —). Il nous paraît que ces enfants, après examens cliniques et radiologiques, ont intérêt à être vaccinés au B. C. G.

3° Qu'un pourcentage non négligeable de ces sujets (8,6 o/o) présentent un Mantoux — et un Mitsuda +, ce qui signe une primo-infection lépreuse vis-à-vis de laquelle il est nécessaire de prendre des mesures de surveillance adéquates.

4° Que 3 o/o seulement de ces contacts possèdent une résistance spécifique ou croisée aux deux infections lépreuse et tuberculeuse.

5° Qu'une imprégnation lépreuse spécifique peut se faire chez un enfant au contact d'un lépreux dont les bacilloscopies se sont avérées négatives.

*Institut Pasteur de la Martinique.
Dispensaires Marchoux et Calmette
de Fort-de-France.*

BIBLIOGRAPHIE

- (1) SOUZA CAMPOS (NELSON), ROSEMBERG (JOSÉ) and AUN (JAMIL N.). — Significance of the relationship between the lepromin and tuberculin reactions in leprosy contacts. Leprosy infection; leprosy disease; primary complexe. *Inter. Journal of Leprosy*. Janvier-mars 1957, 25, 1, 38-48.

Discussion.

M. L. R. MONTEL. — Je partage entièrement les idées de MONTESTRUC et collaborateurs sur la contagiosité de la lèpre et ses dangers. Le travail que j'ai publié dans la *Revue de médecine et d'hygiène d'Outre-mer*, n° 251 du 15 novembre 1956, le prouve surabondamment. Au Congrès de Rome réuni sur l'initiative des Chevaliers de Malte, j'ai pris la parole pour m'opposer à l'optimisme actuel un peu irréflecté.

Le fait que nous sommes en possession d'un bon traitement de la lèpre ne constitue pas une excuse à un certain relâchement prophylactique et épidémiologique.

Je crois que le soin que met MONTESTRUC à la Martinique, dans le dépistage des cas et les réactions d'une population mieux avertie du danger, sont pour beaucoup dans l'augmentation apparente du nombre des cas.

DEUXIÈME NOTE SUR LA RÉACTION DE FIXATION DU COMPLÉMENT DANS LE DIAGNOSTIC DE LA RAGE

Par R. DEPOUX et J. ORIO (*)

Dans un précédent travail (1), nous avons déjà essayé, à la suite de KIYOSHI ANDO et coll. (2, 3), d'utiliser une réaction de fixation du complément pour diagnostiquer rapidement la rage chez un animal suspect. Nous n'avons malheureusement pas pu suivre les auteurs japonais dans leur conclusion, leur méthode nous ayant donné des résultats d'une spécificité douteuse. Depuis nous avons eu connaissance d'une nouvelle technique de fabrication de l'antigène à partir du cerveau suspect. Cette technique est considérée par sa promotrice, Mme ANA M. GIACOSA DE CRESCINI (4), comme très fidèle; c'est pourquoi nous avons repris ce travail.

Matériel et Technique.

Sérum anti-rabique : Nous avons utilisé les sérums de cheval préparés à l'Institut Pasteur de Paris dans un but séro-prophylactique (Sérum hyperimmun brut et purifié).

Antigènes : 50 cerveaux ont été utilisés :

27 d'entre eux, non infectés nous ont servi de témoins, soit : 20 cobayes, 3 chiens, 3 chats et 1 homme.

13 autres provenaient d'animaux infectés expérimentalement par une souche de virus fixe (souche Louis Pasteur ou souche C. V. S.), soit : 9 cobayes, 3 lots de 2 souris et 1 mouton.

10 autres enfin étaient infectés par du virus de rue, soit : 3 cobayes, 1 singe, 1 lot de 3 souris, 3 chiens, 1 chat et 1 homme.

Nous ne décrivons pas la technique de fabrication de l'antigène à partir du cerveau sain ou infecté. Nous avons utilisé exactement celle préconisée par Mme A. M. GIACOSA DE CRESCINI (4). Pour la même raison, nous ne parlerons pas du protocole de la réaction de fixation du complément.

RÉSULTATS ET COMMENTAIRES

Les 50 antigènes ont été essayés contre les deux sérums anti-rabiques : brut et purifié. Les résultats de ces réactions de fixation du complément sont consignés dans le tableau.

(*) Séance du 16 avril 1958.

	Sérum brut		Sérum purifié	
	Positif	Négatif	Positif	Négatif
Cerveaux non infectés de rage . . .	0	27	0	27
Cerveaux infectés de rage fixe . .	13	0	0	13
Cerveaux infectés de rage des rues.	3	7	0	10

Quel que soit l'antigène utilisé, aucune réaction de fixation du complément ne fut positive avec le sérum purifié. Tout se passe donc comme si les manipulations effectuées sur le sérum pour le purifier détruisent les anticorps fixant le complément sans toucher aux anticorps protecteurs.

Les réactions de fixation du complément antigène-sérum brut furent constamment négatives avec les antigènes non spécifiques témoins et toujours positives avec les antigènes spécifiques faits à partir des cerveaux infectés par le virus fixe. Cette même réaction fut positive seulement 3 fois sur 10 lorsque les cerveaux infectés de rage des rues servaient d'antigènes.

Dans le cas de rage des rues, cette absence de fidélité est d'autant plus remarquable que le même virus injecté à deux animaux peut donner des résultats sérologiques différents.

Enfin les cerveaux qui furent conservés dans la solution à 10 o/o du formol commercial donnent lieu à un antigène remarquablement anti-complémentaire, quelle que soit la durée du séjour dans la solution formolée (1 à 14 jours).

CONCLUSION

Cette nouvelle méthode de fabrication d'un antigène rabique pour réaction de fixation du complément n'étant pas fidèle dans le cas de rage des rues, elle ne peut être utilisée pour le dépistage de cette maladie chez l'animal suspect.

Institut Pasteur de Brazzaville.

BIBLIOGRAPHIE

1. DEPOUX (R.) et MERVEILLE (P.). — *Ann. Inst. Past.*, 1956, **90**, 182.
2. ANDO (K.), ISHII (K.), OKA (Y.), IRIAWA (J.), SHIMADA (K.) et KATO (T.).
— *Japan. J. Med. Sci.*, 1953, **6**, 221.
3. ANDO (K.), ISHII (K.), OKA (Y.), IRIAWA (J.), SHIMADA (K.), KATO (T.)
et MURAKAMI (H.). — *Japan. J. Med. Sci.*, 1953, **6**, 659.
4. GIACOSA DE CRESCINI (A. M.). — *Revista de Medicina Veterinaria*, 1955,
37, 263.

RECHERCHE D'UNE MÉTHODE PRÉCISE
DE TITRAGE DES ANTICORPS
PAR TEST DE SÉROPROTECTION

III. — Variations du temps de contact
et de la température du mélange virus-sérum *in vitro*
avant l'inoculation.

Par R. PANTHIER et J.-P. CARTEAUD (*)

Dans une note précédente (1), nous avons étudié l'effet de la variation systématique du rapport virus/anticorps sur les résultats du test de séroprotection pratiqué avec le virus amaril. Cette première étude a été faite en conservant le mélange virus-sérum avant l'inoculation pendant 20 minutes à la température ambiante, méthode en général utilisée par les auteurs français. Nous avons poursuivi cette étude en utilisant cette fois la méthode préconisée par la plupart des auteurs anglo-saxons et tout récemment recommandée par l'O. M. S. (2), c'est-à-dire qu'après un temps de contact virus-sérum poursuivi *in vitro* pendant 20 minutes à la température du laboratoire, les tubes contenant le mélange étaient portés au bain-marie à 37° pendant une heure, puis conservés en glace fondante en attendant l'inoculation aux animaux. Même si cet essai ne pouvait nous faire comprendre le mécanisme réel du test de séroprotection, nous pensions qu'il devait au moins nous permettre de comparer les résultats obtenus par ces deux techniques différentes.

Naturellement, nous avons utilisé la même suspension de virus non lyophilisée, stockée à — 60° et le même sérum expérimental (sérum cheval 62). Nous avons d'abord vérifié que le stockage de la

(*) Séance du 12 mars 1958.

suspension de virus n'avait pas fait varier son titre, puis nous avons chiffré la perte de virulence provoquée par le séjour supplémentaire de 1 heure à 37°.

Cette perte était faible puisque après 20 minutes à la température du laboratoire notre suspension pure contenait 3×10^6 DL₅₀ par 0,03 cm³ alors qu'après 1 heure de séjour supplémentaire à 37° cette suspension contenait encore 2×10^6 DL₅₀ par 0,03 cm³. Ce dernier titrage était effectué en diluant la suspension de virus à parties égales avec du sérum humain normal inactivé pour que le témoin virus soit aussi proche que possible des conditions d'expériences ultérieures, car les dilutions des sérums anti dans toute l'expérience rapportée ont été faites en sérum humain normal inactivé. Cette expérimentation a été faite en calculant d'après ce dernier chiffre le nombre de DL₅₀ inocuées, c'est-à-dire que, par exemple, 100 DL₅₀ contenues dans 0,03 du mélange virus-sérum étaient obtenues en diluant à parties égales du sérum et une dilution du virus à 10⁻¹. Ce n'est que plus tard que nous avons constaté que cette manière d'opérer était erronée, car il nous aurait fallu en réalité utiliser les mêmes dilutions de virus que dans l'expérience précédente et corriger secondairement les résultats d'après la quantité de virus survivant, ceci en dehors de toute action des anticorps. C'est ainsi que nous avons opéré ultérieurement pour comparer les résultats obtenus.

Nous donnons dans la figure ci-contre les différentes courbes DL₁₀₀ (limite de survie totale des souris avec augmentation de 48 heures de cette survie par rapport aux souris témoins inocuées avec 100 DL₅₀ ce qui correspond sensiblement à 10 DL₅₀), DL₅₀ et DL₀ (survie totale des souris).

L'examen de ces résultats permet quelques remarques : l'augmentation du temps de contact *in vitro* du mélange virus-sérum, ce contact étant fait à une température plus élevée, a nettement augmenté le pouvoir neutralisant du sérum, pratiquement pour toutes les valeurs respectives virus-anticorps utilisés. Mais cette augmentation du pouvoir neutralisant n'est pas également répartie. Pour les valeurs très faibles d'antigène de l'ordre de 1 DL₅₀ par 0,03 cm³ à environ 100 DL₅₀ par 0,03, le gain semble assez régulièrement augmenter et les résultats terminaux après 1 heure à 37° semblent proportionnels aux quantités d'antigène et d'anticorps mis en présence :

Pratiquement avec un inoculum de 1 à 100 DL₅₀, si l'on augmente en proportion équivalente la quantité d'anticorps, on retrouve sensiblement 1 DL₅₀.

Au-delà de 100 à 300 DL₅₀, ou plus exactement pour une dilution de virus (avant le mélange avec le sérum) inférieure à 10⁻¹ de

notre suspension de cerveau, on observe après 1 heure à 37° le même phénomène que l'on constatait aussi après seulement 20 minutes à la température ambiante : l'augmentation égale du

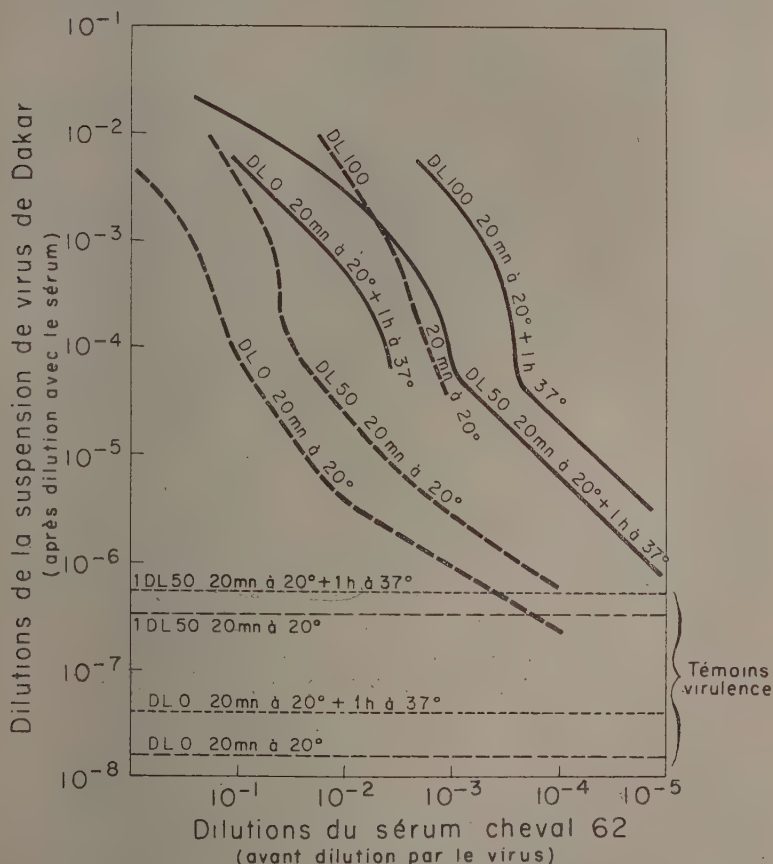


Fig. 1. — Variation du temps de contact et de la température du mélange virus-sérum *in vitro* avant l'inoculation.

Résultats comparatifs de la neutralisation du virus de Dakar par le sérum du cheval 62. $DL_{50} = 1$ DL_{50} restant; 1 DL_0 = mort de toutes les souris; 1 DL_{100} = limite de survie de toutes les souris.

virus et du sérum ne donne plus des résultats constants; le pouvoir neutralisant du sérum semble s'accuser et pour des valeurs virus-sérum multiples de celles qui laissaient persister 1 DL_{50} , on tend à obtenir une neutralisation complète du virus.

Enfin, pour les valeurs très élevées d'antigène (dilution de virus inférieure à 10^{-2}), le temps et la température ont un effet beaucoup moins marqué et les deux courbes DL_{50} tendent à se rejoindre. L'équilibre antigène-anticorps s'établit donc très vite dans cette zone, mais la neutralisation est incomplète et une certaine quantité de virus résiduel est constamment retrouvée.

L'interprétation complète de ces résultats sera discutée ultérieurement, mais on peut déjà tirer de cet ensemble d'expériences la conclusion suivante :

Pour ce sérum expérimental hyperimmum, on voit que la technique préconisée par l'O. M. S. est très supérieure à celle que nous utilisions (comme d'ailleurs la plupart des auteurs français). Ceci explique en partie les différences obtenues d'un laboratoire à l'autre par des auteurs différents avec les mêmes sérums ; la méthode de travail que nous employions jusqu'ici nous faisait, pour les sérums puissants, sous-estimer la valeur de ces sérums.

*Institut Pasteur,
Service de la Fièvre Jaune.*

BIBLIOGRAPHIE

1. PANTHIER (R.), CARTEAUD (A. J. P.) et HUSSON (R. A.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1957, **50**, 2, 282.
2. Org. Mond. de la Santé. *Série Rapp. techniques*, 1957, 136.

RÉACTION UNIVERSELLE DE KAHN ET SÉRUMS PIANIQUES

Par CLAUDE MIKOL et GABRIEL SOLENTE (*)

L'extrait lipidique complexe de cœur de bœuf, utilisé par R. L. KAHN dans le diagnostic sérologique de la syphilis sous le nom d'antigène standard, floccule avec des sérums non syphilitiques si l'on fait intervenir variations étendues de concentrations salines et incubation à la glacière. Ainsi est réalisée une « réaction universelle » (**) qui permettrait d'avoir toute une gamme de schémas réactionnels normaux et pathologiques.

Au cours de la syphilis, la réaction universelle prend en règle une allure spéciale caractérisée par la *stabilité* de la floculation limite dans la zone centrale médiane du diagramme (série des

(*) Séance du 12 mars 1958.

(**) R. L. KAHN. An introduction to universal serologic reaction in health and disease. 1 vol. de 159 pages. The Commonwealth Fund, New York, 1951.

dilutions avec solutions chlorurées sodiques 6-9 et 12 0/00), et tout particulièrement dans la série médiane à 9 0/00 : le titre atteint dans cette série ne se modifie pas après incubation à la glacière.

Au contraire, dans les fausses positivités sérologiques de la réaction standard utilisée dans le diagnostic de la syphilis (avec dilutions à la solution chlorurée sodique à 9 0/00), le schéma réactionnel *pseudo-syphilitique* est en règle caractérisé par la *progressivité* par incubation à la glacière de la floculation dans la zone et dans la série médianes du diagramme, série correspondant d'ailleurs à la réaction standard de la syphilis.

L'examen de 29 sérums pianiques amena R. L. KAHN à considérer que le schéma réactionnel du pian traité se rapproche de celui de la syphilis, mais que celui du *pian non traité* s'en écarte fréquemment : l'incubation à la glacière donne dans la zone centrale médiane et spécialement pour la série des dilutions avec la solution chlorurée sodique à 9 0/00, une extension de la floculation vers les fortes dilutions, comme dans le schéma réactionnel pseudo-syphilitique, cette progressivité s'opposant à la stabilité des sérums syphilitiques ; par contre l'incubation à la glacière ne relève en général guère la floculation limite dans les dilutions à faible ou forte salinité, zones latérales du diagramme, de sorte qu'elle entraîne un aspect quelque peu aplati de l'ensemble du diagramme, ce qui serait la caractéristique sérologique assez habituelle du pian, s'opposant à l'aspect en entonnoir par fort relèvement des zones extrêmes de la syphilis ; enfin il est fréquent de voir la floculation n'exister qu'aux faibles dilutions avec l'eau distillée, tandis qu'elle atteint d'emblée les plus fortes dilutions pour les sérums syphilitiques.

La réaction universelle de Kahn différencierait ainsi sérums pianiques et sérums syphilitiques, s'opposant à l'identité de résultats obtenus pour eux dans les réactions sérologiques habituelles de réagine, dans l'emploi des antigènes tréponémiques, et même dans le test des immobilisines de Nelson. L'identité immunologique des sérums des deux maladies est généralement rattachée à une identité antigénique de *Treponema pertenue* et de *Treponema pallidum*, respectivement responsables du pian et de la syphilis. La discordance de la réaction universelle dans le pian et la syphilis, le schéma réactionnel particulier des sérums pianiques semblaient donc intéressants à approfondir.

a) *Résultats de l'examen de 23 sérums de pianiques anciens* (*). — Il s'agissait de sujets originaires d'Afrique noire,

(*) L'ensemble des réactions sérologiques effectuées l'a été avec la collaboration technique de Mlle Marguerite Bizon.

sans antécédents décelables de syphilis, et chez lesquels quelque réaction sérologique de réagine était positive. En particulier la réaction de Kahn standard était positive chez 19 d'entre eux, une fois d'ailleurs aux seules dilutions par suite d'un phénomène de zone ; chez les 4 à réaction de Kahn standard négative, il est à noter que dans la réaction universelle l'incubation à la glacière fit apparaître la floculation dans la série médiane.

Si l'incubation à la glacière donna, pour 3 des sérums à réaction de Kahn standard positive, un schéma réactionnel de type syphilitique, sans extension de la floculation vers les fortes dilutions de la série médiane, il faut souligner qu'elle fit apparaître pour les 16 autres sérums un schéma réactionnel de type progressif pseudo-syphilitique, avec accroissement net de la floculation limite dans cette série médiane.

Par contre l'incubation à la glacière ne donna jamais l'aplatissement du diagramme par absence concomitante du relèvement de la floculation dans les zones latérales (dilutions à faible ou forte salinité) qui fut signalée par KAHN comme caractéristique sérologique assez habituelle au pian, pas plus que ne fut rencontrée fréquemment, bien au contraire, la limitation stable de la floculation aux faibles dilutions dans la série à l'eau distillée.

b) *Résultats de l'examen de 20 sérums suspects de pian ancien.* — Il s'agissait de sujets originaires de pays d'endémie pianique chez lesquels une positivité de sérologie de réagine faisait suspecter en l'absence d'antécédents de syphilis une possibilité de pian ancien.

En particulier la réaction de Kahn standard était positive dans 18 cas, une fois aux seules dilutions par suite d'un phénomène de zone ; une des deux réactions de Kahn standard négatives vit apparaître la floculation dans la série médiane après incubation à la glacière.

Si l'incubation à la glacière donna pour 3 sérums à réaction standard de Kahn positive un schéma réactionnel de type syphilitique, ici aussi la grande majorité, soit 15 sérums, donna à l'incubation à la glacière une extension de floculation dans la série médiane de type progressif pseudo-syphilitique, mais sans que fût fréquemment observée la limitation de la floculation dans la série à l'eau distillée, ni jamais réalisé l'aplatissement de l'ensemble du diagramme signalé par KAHN comme caractéristique du pian.

Discussion. — L'absence des caractéristiques particulières signalées par Kahn après étude de 29 sérums de pian non traité et la grande fréquence du schéma réactionnel de type progressif pseudo-syphilitique se retrouvent dans les deux groupes de malades étudiés, anciens pianiques ou suspects de pian ancien. Cependant la

multiplicité des réactions sérologiques de réagine simultanément positives, parfois le titre élevé des réactions quantitatives, surtout la constance de la positivité du test de Nelson dans les cas où il a été recherché (13 fois dans le premier groupe et 6 fois dans le second) semblent indiquer comme parfaitement valable de retenir notre matériel d'étude comme formé d'anciens pianiques en l'absence de toute syphilis ancienne décelable.

Sans doute, la plupart de ces pianiques avaient reçu plus ou moins lointainement quelque traitement antibiotique, voire arsenical ou bismuthique, assez généralement des plus restreints et passagers d'ailleurs. Mais s'il ne s'agissait pas dans l'ensemble de pian absolument indemnes de tout traitement, les résultats ne différeraient pas nettement dans les quelques cas non traités et ils s'écarteraient dans leur grande majorité du schéma réactionnel syphilitique trouvé par KAHN chez les pianiques traités.

Les résultats de la réaction universelle observés comparativement dans quelques « syphilis témoins », de découverte purement sérologique, ont donné 20 schémas réactionnels de type stable pour 12 de type progressif, fréquences relatives inverses de celles des pianiques étudiés (6 pour 31) et correspondant à une différence statistiquement significative.

Les différences observées entre sérums pianiques et syphilitiques ne portent pas sur les réactions immunologiques qui s'efforcent de dépister les anticorps des 2 tréponématoses, mais sur une extension de la floculation de l'antigène standard de Kahn faisant varier des conditions physico-chimiques d'équilibre. Elles n'infirment pas l'identité antigénique des 2 tréponèmes en cause, mais font sans doute intervenir soit la complexité, voire même la multiplicité antigénique de l'antigène extractif de Kahn, soit des modifications supplémentaires non spécifiques des sérums pianiques étudiés, peut-être en rapport avec un terrain humain différent ou modifié par quelque autre condition pathologique antérieure, tel que paludisme ancien (incontestable chez 12 pianiques anciens du premier groupe de 23 et chez 5 sujets de pian ancien du deuxième groupe de 20).

Les documents de travail de l'O. M. S. à l'occasion de la Conférence internationale sur le Pian de 1955 à Enugu (Nigeria) ne font état d'aucune étude sur la réaction universelle de Kahn dans les sérums pianiques; en particulier le travail de RIDET (WHO/VDT/162) se limite dans la sérologie du pian à la seule réaction de Kline et ne prévoit nullement l'étude de la réaction universelle de Kahn dans le futur laboratoire des tréponématoses de Bobo-Dioulasso. Cependant l'examen de 14 sérums pianiques avait déjà conduit H. FLOCH à conclure, dans un mémoire publié ici même (*Bull. Soc.*

Path. exot., 1955, t. 48, p. 90-99), qu'un sérum pianique ne pouvait être différencié d'un sérum syphilitique par la réaction universelle de Kahn. L'étude actuelle, quelque peu plus étendue, permet de confirmer cette notion, avec quelques différences toutefois dans le détail des résultats.

En conclusion, les sérums étudiés ont donné avec une très grande fréquence (31 fois sur 43) une réaction universelle de type pseudo-syphilitique progressif à l'incubation à la glacière ; mais le schéma particulier au pian signalé par KAHN n'a jamais été retrouvé.

*Laboratoire de Pathologie humorale
et Immunologie expérimentale,
Faculté de Médecine et Hôpital Saint-Louis
(Professeur : F. P. MERKLEN).*

Discussion.

M. L. R. MONTEL. — Je n'ai pas la compétence en sérologie qui me permettrait de critiquer l'étude de la réaction universelle de Kahn, objet de ce travail. Je comprends l'intérêt qu'il y aurait à trouver une réaction ou une forme de réaction capable de différencier les caractères sérologiques du pian de ceux de la syphilis.

Jusqu'à présent cette différenciation s'est révélée impossible. L'identité antigénique des deux tréponèmes est admise par tous.

Mes critiques porteront sur le choix des sujets fournisseurs de sérum. Ils sont considérés « pianiques » sur la foi d'anamnétiques, d'une communauté raciale d'origine de région à endémicité pianique, d'analogies de réagines qui ne constituent pas, à mon avis, une base de certitude.

Il y aurait intérêt à ce que cet intéressant travail soit repris sur des sérums d'origine pianique certaine.

M. V. RIOU. — Ayant suivi dans le même service hospitalier les travaux de C. MIKOL et G. SOLENTE, je peux, à l'intervention de M. L. R. MONTEL, répondre que les sujets dont les sérums ont été examinés, presque tous étudiants à l'Université de Paris, ont fourni des anamnétiques assez précis et explicites pour que soit retenue avec une certitude suffisante la notion de pian antérieur, même pour ceux d'entre eux qui n'avaient aucune cicatrice de lésions pianiques.

**PLASMODIUM OVALE STEPHENS 1922
EN AFRIQUE ÉQUATORIALE FRANÇAISE**

Par A. LACAN et E. PEEL (*)

Identifié dans la plupart des territoires africains, le *Plasmodium ovale* n'était pas encore signalé en Afrique Equatoriale Française. Pourtant, il avait été trouvé par Bock en 1939 et par VAUCEL en 1941 au Cameroun où il a été revu assez fréquemment par LANGUILLON en 1955. En Haute-Volta, MASSEGUIN et PALINACCI l'ont mis en évidence 16 fois au cours des années 1953-1954.

En 1957, sur un ensemble de près de 17.000 préparations comportant frottis et goutte épaisse provenant des quatre territoires de l'A. E. F., nous avons vu 6.000 préparations présentant des hématozoaires. Nous avons retrouvé les quatre espèces plasmodiales mais en proportions très différentes.

En effet, *Plasmodium falciparum* est le plus fréquent, nous avons ensuite *Plasmodium malariae* et enfin, *Plasmodium ovale* et *Plasmodium vivax*, ces deux dernières représentant des raretés.

Parmi les 2 hématozoaires les plus répandus nous avons même des variations de densité du Sud au Nord de la Fédération. En effet nous trouvons :

	<i>Plasmodium falciparum</i>	<i>P. malariae</i>
Gabon.	77 o/o	23 o/o
Moyen-Congo.	75 »	25 »
Oubangui-Chari	71 »	29 »
Tchad.	61 »	39 »

Quant aux *P. ovale* et *P. vivax*, le nombre de leurs identifications a été tel qu'il ne peut figurer dans un pourcentage.

En effet nous avons rencontré *P. ovale* 25 fois et *P. vivax* 8 fois.

Toutes les préparations où *P. ovale* a été mis en évidence provenaient de prélèvements sur des enfants de 1 à 8 ans. Il n'a jamais été vu chez le grand enfant ou l'adulte.

Sur ces 25 préparations positives, 18 viennent du Moyen-Congo, 3 de l'Oubangui-Chari, 4 du Tchad. Toutes les régions où *P. ovale* a été identifié sont des régions de savane.

(*) Séance du 16 avril 1958.

Il semblerait que la répartition de ce plasmodium soit assez localisée. Ainsi sur 500 préparations provenant du district de Mouyoundzi au Moyen-Congo, nous avons trouvé 8 fois *P. ovale* dans un seul village où, sur 43 enfants examinés, 28 présentaient des hématozoaires.

Sur de très nombreuses lames prélevées dans le district de Boko, nous n'avons rencontré que 3 fois *P. ovale*. Les 3 porteurs étaient d'un même village. Il en est ainsi à Mindouli où les 2 lames de *P. ovale* ont été prélevées sur 2 enfants habitant le même quartier.

Les 4 préparations de *P. ovale* du Tchad proviennent toutes 4 d'un seul district, le district de Koumra.

Du point de vue morphologique, toutes nos préparations sont typiques : présence de grains de Schüffner dans l'hématie parasitée, celle-ci ovalisée le plus souvent avec des bords déchiquetés, effrangés, parasite à protoplasme compact ne présentant jamais de formes amiboïdes, corps en rosace caractéristiques, gamétocytes relativement petits, permettent un diagnostic facile.

Cependant, certaines de nos préparations qui nous ont révélé la présence de *P. ovale* ne se sont pas présentées d'une façon caractéristique d'emblée après une coloration classique au Giemsa. Et ce parasite quoique rare est peut-être plus fréquent qu'il ne paraît si certaines techniques de coloration ne sont pas mises en œuvre.

En effet, si sur des frottis prélevés récemment et colorés par la méthode de Giemsa les caractéristiques du parasite et de l'hématie-hôte apparaissent nettement, il n'en est pas de même sur des prélèvements anciens. Or ceci est bien souvent le cas dans ce vaste territoire qu'est l'A. E. F. où des préparations non colorées nous parviennent après plusieurs semaines ou même plusieurs mois.

Aussi, si sur quelques rares préparations, le diagnostic fut-il aisé, car colorées peu de temps après le prélèvement, il n'en fut pas de même pour d'autres où nous trouvions un parasite ressemblant à *P. malarix* dans une hématie sans grains de Schüffner mais que nous ne pouvions affirmer avec certitude être l'agent de la fièvre quarte. Ayant observé la coloration peu accentuée des leucocytes sur le frottis, il fut envisagé l'essai d'une recoloration.

Cette recoloration fut faite sur 10 lames dont le diagnostic était hésitant. Nous avons procédé à une surcoloration par le Giemsa à la dose d'une goutte par centimètre cube d'eau distillée légèrement alcaline (pH 7,2) pendant 2, 3 et même 5 et 6 heures en tenant compte du temps écoulé depuis la prise de sang. Après coloration et avant examen, la préparation était plongée rapidement dans une solution à 10/0 d'acide borique et lavée immédiatement

à l'eau distillée en vue d'obtenir une différenciation des parasites.

Avec ce procédé, toutes les altérations de l'hématie-hôte ont apparu et ont permis un diagnostic ferme. Non seulement les granulations de Schüffner dans le cas de *P. ovale* et de *P. vivax* mais aussi les taches de Maurer dans les hématies parasitées par *P. falciparum* ont apparu.

Comme contrôle, 100 préparations trouvées positives par le personnel habituel faisant les examens de routine et provenant de divers points du territoire dans lesquelles seuls *P. falciparum* et *P. malarix* avaient été reconnus, ont été recolorées au Giemsa pendant 4 heures.

Ce procédé a fait identifier 8 fois le *P. ovale* et 3 fois le *P. vivax* qui, lors d'une première coloration, n'avaient pu être reconnus par suite de l'absence d'apparition des altérations de l'hématie-hôte.

Il semblerait que ce procédé de recoloration doive s'appliquer chaque fois que l'on se trouve en présence d'un diagnostic hésitant, en particulier si on a affaire à des préparations prélevées depuis longtemps.

P. ovale se rencontre le plus souvent en association avec les autres espèces plasmodiales sur les 25 préparations où nous l'avons retrouvé. Il est apparu :

- 4 fois isolé ;
- 11 fois associé avec *P. falciparum* et *P. malarix* ;
- 5 fois associé avec *P. falciparum* seulement ;
- 2 fois associé avec *P. vivax* seulement ;
- 1 fois associé avec *P. malarix* seulement ;
- 2 fois associé avec les 3 autres espèces plasmodiales.

CONCLUSIONS

Plasmodium ovale Stephens 1922 est signalé pour la première fois en Afrique Equatoriale Française. L'indice global est de 0,41 (25 sur 6.000 infestés de *Plasmodium*). Tous les cas ont été trouvés dans des foyers nettement délimités.

Sa rareté n'est peut-être que relative par suite de la difficulté de mettre en évidence par une coloration normale sur des préparations anciennes les altérations de l'hématie-hôte qui, cependant, apparaissent bien après une surcoloration de plusieurs heures.

S. G. M. H. P. A. E. F. (Section Antipalustre)

I. R. S. A. C. (Centre de recherches
du Kivu-Lwiro, Congo Belge).

LA LEISHMANIOSE CUTANÉE AU TCHAD

Par YVES PIRAME et RENÉ BECQUET (*)

Les aspects cliniques de la leishmaniose cutanée ont suscité de nombreuses descriptions et un large éventail de dénominations où la géographie tient une place prépondérante.

Cette dermatose, décrite classiquement comme une lésion papulo-ulcéro-croûteuse, devrait donc être bien connue et surtout reconnue. Si elle a été signalée au Tchad, il semble qu'elle pourrait être beaucoup plus fréquente qu'il n'apparaît à la lecture des rapports statistiques annuels. Il nous a été donné d'en observer sept cas en quelque neuf à dix semaines, et il nous faut bien reconnaître qu'une fois le premier cas diagnostiqué, les autres le furent plus aisément; ceci montre de façon évidente, que, malgré les apparences trompeuses qui font errer le diagnostic, la leishmaniose cutanée peut être identifiée, à condition d'en évoquer la possibilité.

Des sept observations que nous allons relater succinctement, se dégagent les notions suivantes :

1° il s'agissait toujours de gros « boutons » papuleux, plus ou moins ulcérés, siégeant le plus souvent sur les membres, parfois sur le tronc et une seule fois à la face ;

2° ces « boutons » ulcérés évoluaient depuis plusieurs mois : spontanément chez trois malades africains, et, chez les quatre malades européens, en dépit d'une débauche d'applications de pommades ou de poudres, où les antibiotiques (voire même la cortisone) entraient pour une large part ;

3° la mise en évidence des leishmanioses au niveau des lésions fut très facile ne demandant que l'examen de quelques lames pour chaque malade.

Voici, brièvement retracées, nos sept observations :

OBSERVATION I (août 1957). — Homme de 22 ans, de race sara, n'ayant jamais quitté la région de Fort-Lamy, qui présente plusieurs « boutons » :

— le plus important siège dans la région dorsale ; sa forme est sensiblement ovale, et, il s'étend en largeur sur trois travers de doigt. Il est constitué de papules squameuses centrées sur une ulcération croûteuse ; l'ensemble est infiltré dans le derme, mais mobile sur le plan profond ;

— quatre autres « boutons » de moindres dimensions, mais d'aspect

(*) Séance du 16 avril 1958.

identique avaient leur siège sur la face postérieure du bras gauche, le dos de la main gauche, l'épaule droite et le poignet droit.

Les lésions sont apparues trois mois auparavant, elles sont prurigineuses. Par ailleurs, l'examen est négatif ; en particulier, il n'y a pas d'atteinte des muqueuses, ni de manifestations de propagation lymphatique.

L'examen microscopique du produit de grattage du tissu sous-épidermique à la périphérie de l'ulcération est pratiqué après coloration au May-Grünwald-Giemsa ; il révèle l'existence de leishmanias groupées à l'intérieur de macrophages.

OBSERVATION II (août 1957). — Homme de 27 ans, officier européen, résidant dans la région de Largeau.

Ce malade présente une lésion ulcéro-papulo-croûteuse unique siégeant sur la face externe du bras droit et évoluant depuis deux mois. Cette ulcération mesure deux travers de doigt.

Le prélèvement fait à la périphérie de la lésion montre une pullulation évidente de leishmanias dans les macrophages.

OBSERVATION III (août 1957). — Homme de 25 ans, européen, résidant au Tchad depuis onze mois (Fort-Lamy, puis Bousso).

Ce malade présente trois « boutons », situés le premier sur le bord cubital de l'avant-bras gauche, le second sur le bord antérieur de la jambe droite et le troisième (le plus important) sur le mollet droit. Les lésions ont le même aspect que dans les observations précédentes, elles sont apparues deux mois auparavant et le malade les rapporte à des « piqûres de moustique infectées » ; il a, dit-il, écrasé le moustique qui est à l'origine du bouton de l'avant-bras gauche, et il a vu la papule prurigineuse, née de cette piqûre, évoluer pour aboutir à ce bouton ulcéré, et ceci, malgré tous les efforts d'une thérapeutique à base de désinfectants et d'antibiotiques appliqués localement.

L'examen clinique est, par ailleurs, entièrement négatif, ne révélant ni atteinte des muqueuses, ni poussée lymphatique.

Un premier examen microscopique ne met en évidence que des leishmanias libres, mais un deuxième examen montre des macrophages bourrés de parasites.

OBSERVATION IV (septembre 1957). — Homme de 30 ans, de race sara, résidant au Tchad.

Ce malade est porteur d'un « bouton » grossièrement arrondi, large de deux travers de doigt, et siégeant à la région dorsale. Le prélèvement effectué à la périphérie montre de nombreuses leishmanias.

OBSERVATION V (septembre 1957). — Femme européenne de 30 ans, qui présente trois « boutons » évoluant depuis 4 mois.

Situées sur le poignet, l'avant-bras et le bras droit, ces lésions sont d'âge différent, en effet la lésion du poignet est largement ulcérée alors que les deux autres n'en sont qu'au début du stade d'ulcération. Il n'y a pas d'atteinte des muqueuses, ni de propagation lymphatique.

Dès le premier examen microscopique, le diagnostic de leishmaniose cutanée se trouve confirmé par la mise en évidence de leishmanias et permet de proposer une thérapeutique plus spécifique que toutes celles qui furent essayées en vain au cours des mois précédents.

OBSERVATION VI (octobre 1957). — Homme de 30 ans, du Moyen-Congo, venant d'Abécher où il a résidé plusieurs années et où s'est faite vraisemblablement

blement l'inoculation. Ce malade est porteur d'un « bouton » large de 2 cm., qui siège à la face interne du bras gauche.

L'examen microscopique montre de façon évidente les corps leishmaniens.

OBSERVATION VII (octobre 1957). — Femme européenne de 45 ans, venue en touriste au Tchad et y résidant depuis 4 mois.

Cette malade présente un petit « bouton » de 7 à 8 mm. de diamètre sur la joue droite ; c'est la seule localisation faciale que nous ayons observée. Là aussi, l'examen après coloration au May-Grünwald-Giemsa authentifie le diagnostic de leishmaniose cutanée.

Cette malade rentrée en France, a été perdue de vue.

Si nous récapitulons les données des observations ci-dessus, nous voyons que :

1° sur les sept cas que nous avons recueillis :

trois concernent des malades africains,

quatre concernent des Européens ;

2° sur les quinze lésions observées :

— une siège à la face,

— deux siègent sur la région dorsale (malades africains),

— douze siègent sur les membres ;

3° la localisation fut *unique* dans 4 cas ; *multiple* dans 3 cas (5 boutons obs. I, 3 boutons obs. III, 3 boutons obs. V) ;

4° *dans tous les cas*, le curetage du bord de l'ulcération a permis de pratiquer le diagnostic microscopique de certitude de la leishmaniose cutanée.

Le diagnostic de leishmaniose comporte naturellement une *sanc-tion thérapeutique* que nous allons envisager maintenant.

A l'exception de la malade de l'observation VII, rentrée en France, tous nos « boutonneux » furent traités par le glucantime.

Ce composé antimonié, a été administré en injections intra-musculaires quotidiennes à la dose de 20 ml. par jour, soit 6 g. de principe actif. Deux séries de 15 injections furent pratiquées, avec un intervalle de deux à trois semaines entre la 1^{re} et la 2^e série. Le 1^{er} jour, il ne fut injecté que 5 ml. et le 2^e jour que 10 ml. pour tester la sensibilité éventuelle du sujet ; les injections furent très bien tolérées, déterminant seulement chez deux malades européens une sensation de crampe musculaire, assez désagréable aux dires des patients, mais passagère ; elles ne provoquèrent jamais de troubles généraux.

L'amélioration fut très sensible dès la première série de glucantime, se manifestant par une disparition précoce du prurit, et la réduction de l'infiltration du « bouton » ; en général

la cicatrisation des ulcérations fut obtenue vers la 20^e injection.

Nous avons eu la possibilité de revoir le malade de l'observation III cinq mois après le diagnostic et trois mois après la fin du traitement ; ses lésions étaient complètement fermées, laissant cependant, comme c'est la règle, une cicatrice très apparente, brillante, vernissée, à bords hyperpigmentés.

La leishmaniose cutanée semble donc beaucoup plus fréquente au Tchad qu'on ne le pense habituellement, et il est probable qu'une prospection systématique portant sur les dermatoses papulo-ulcéro-croûteuses ferait apparaître dans les chiffres cette fréquence qu'il pourrait être intéressant d'évaluer.

En milieu tropical, il importe de penser à la leishmaniose cutanée devant toute dermatose de ce type, se signalant par son évolution torpide et par sa résistance à tous les traitements communément appliqués aux furoncles, abcès, pyodermes, etc... Le diagnostic sera d'ailleurs d'autant plus facile que la mise en évidence des leishmanias au niveau des lésions ne présente aucune difficulté particulière.

Au point de vue traitement, le glucantime, qui est considéré comme le médicament de choix de la leishmaniose cutanée, représente certainement un élément thérapeutique très efficace ; mais, son emploi se trouve limité en médecine de masse par deux considérations importantes : d'une part, son prix de revient, et d'autre part, la servitude qu'imposent des injections nombreuses et quotidiennes.

De ce fait, la prospection systématique de la leishmaniose cutanée au Tchad présenterait surtout un intérêt scientifique. Le médicament reste à découvrir qui permettrait un traitement de masse, comparable à celui entrepris avec succès dans les tréponématoses avec l'extencilline

**PROTECTION DE LA SOURIS
CONTRE UNE SOUCHE VIRULENTE
DE *TRYPANOSOMA GAMBIESE*
PAR CERTAINES ESPÈCES DE *BORRELIA***

Par J. LAPIERRE, M. LARIVIÈRE et J. J. ROUSSET (*)

Nous poursuivons actuellement l'étude biologique d'une souche de *Trypanosoma gambiense*, récemment isolée par l'un de nous en A. O. F. et dont nous avons fixé le pouvoir pathogène par des passages successifs sur la souris. Nous pouvons affirmer la viru-

(*) Séance du 12 mars 1958.

lence particulière de cette souche qui tue régulièrement la souris en 3 à 5 jours et ceci nous a incité à rechercher les facteurs susceptibles de l'atténuer.

TRAUTMANN, en 1907, avait voulu vérifier le caractère protecteur de *Borrelia duttoni* dans les infections à *Trypanosoma gambiense* chez différents animaux (souris, rats, cobayes) par analogie avec les résultats obtenus avec *Trypanosoma brucei* chez la souris. Mais le caractère chronique de l'infection déterminée par la souche de *Trypanosoma gambiense* employée, ne lui avait pas permis d'en tirer des résultats concluants.

Nous avons pensé que l'expérience pouvait être reprise utilement avec notre souche bien fixée, toujours mortelle pour la souris et avec différentes espèces de *Borrelia* : *Borrelia duttoni* et *Borrelia hispanica*.

PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL

a) *Souches employées.* — La souche de *Trypanosoma gambiense* (souche G), que nous utilisons, a été isolée sur rat de Gambie le 29 juin 1955 par inoculation de suc ganglionnaire d'un navigateur ayant contracté l'infection en Casamance.

La virulence de cette souche (lignée jaune) a été fixée par passages successifs tous les 3 jours. Les 90 derniers passages ont déterminé chez les souris une infection mortelle en 3 à 5 jours avec une multitude de trypanosomes (300 à 500 trypanosomes par champ microscopique, Stiasnie 6 $\times$ 6).

La souche de *Borrelia duttoni* utilisée provient du Congo belge (*Ornithodoros moubata* recueillis par le docteur SCHWETZ) et détermine chez la souris une infection évoluant pendant 3 semaines à 1 mois et se traduisant cliniquement par 3 ou 4 récurrences au cours desquelles le nombre des spirochètes est généralement moins important que lors de la primo-infestation (20 spirochètes par champ microscopique).

La souche de *Borrelia hispanica* utilisée (provenant de l'Institut Pasteur de Paris) détermine généralement chez le cobaye une infection mortelle et chez la souris une infection chronique se traduisant par 2 ou 3 récurrences avec 1 à 3 parasites par champ.

Nous tenons à remercier le docteur COLAS-BELCOUR, qui nous a transmis aimablement ces deux souches qu'il entretient à l'Institut Pasteur de Paris.

b) *Mode d'inoculation des trypanosomes.* — L'inoculation intrapéritonéale des trypanosomes fut toujours pratiquée au 3^e jour de la borréliose, correspondant dans la plupart des cas à l'acmé de l'infection, à partir de 5 gouttes de sang d'une souris présentant de

très nombreux trypanosomes (300 à 400 par champ microscopique). Les témoins ne survécurent que 4 jours.

L'expérience a porté sur 2 lots de 8 souris, respectivement infectées avec *Borrelia duttoni* et *Borrelia hispanica*.

Nous avons obtenu les résultats suivants :

Chez les 8 souris d'expérience infectées avec *Borrelia duttoni*, les trypanosomes sont apparus dans le sang dès le 1^{er} jour suivant l'inoculation, dans la même proportion que chez les témoins.

Mais, les 2^e et 3^e jours, l'infection restait en palier pour régresser d'une façon évidente au 4^e jour.

Dans un seul cas, la parasitémie ne régressa pas et la souris mourut le 6^e jour.

Chez les autres souris, le décès survint entre le 14^e et 65^e jour et la trypanosomiase se manifesta par plusieurs véritables récurrences ou par une seule poussée terminale, mortelle en quelques jours.

L'inoculation du sang en phase terminale à une souris neuve a tué celle-ci en 3 jours sans que nous ayons pu retrouver de borrelias dans le sang. Il semble donc que la virulence du *Trypanosoma gambiense* se soit maintenue et que seule la présence de *Borrelia duttoni* l'ait empêchée de se manifester.

Chez les 8 souris d'expérience infectées avec *Borrelia hispanica*, le nombre de trypanosomes s'éleva constamment jusqu'à la mort. Fait remarquable, la souris ayant présenté la borréliose la plus soutenue (3 borrelias par champ pendant 2 jours), est morte la première 2 jours après l'inoculation des trypanosomes. Les autres souris moururent entre le 3^e et 5^e jour dans les mêmes conditions que les souris témoins.

DISCUSSION

De nos expériences, il ressort que l'infection à *Borrelia duttoni* protège la souris contre une souche fixée, hypervirulente de *Trypanosoma gambiense* et retarde sa mort d'un délai correspondant sensiblement à la durée moyenne des manifestations sanguines de la borréliose.

L'opposition biologique entre ces deux parasites est particulièrement mise en évidence dans deux cas où des récurrences borréliennes respectivement à 6 et 20 spirochètes par champ microscopique négativèrent la trypanosomiase pourtant très élevée (100 trypanosomes par champ).

En ce qui concerne *Borrelia hispanica*, aucun effet protecteur n'a été constaté chez la souris dont l'évolution de l'infection à *Trypanosoma gambiense* a été semblable en tous points à celle des témoins.

Ces faits concordent avec ceux que nous avons rapportés dans une note récente où nous rappelions l'opposition biologique entre *Trypanosoma brucei* et différentes souches de borrelias et montrions qu'on pouvait utiliser ce phénomène à des fins systématiques.

Il semble donc qu'il s'agit là d'un fait assez général dépendant non pas du trypanosome mais de la souche de *Borrelia* utilisée. Mais ce phénomène ne peut évidemment être mis en valeur que par l'utilisation d'une souche de trypanosome mortelle pour l'animal d'expérience.

RÉSUMÉ

Nous étudions actuellement la biologie d'une souche hypervirulente de *Trypanosoma gambiense* isolée en A. O. F. (Casamance).

Pour essayer d'atténuer l'infection chez la souris, nous avons utilisé deux souches de *Borrelia* : *Borrelia duttoni* et *Borrelia hispanica*.

Nous avons constaté que *Borrelia duttoni* déterminait une protection efficace contre ce trypanosome tandis que *Borrelia hispanica* n'exerçait aucun pouvoir protecteur.

Ces résultats prouvent que la distinction mise en évidence, dans une note précédente, entre le mode d'action des deux groupes de *Borrelia* vis-à-vis de *Trypanosoma brucei* doit être étendue à *Trypanosoma gambiense*.

*Institut de Parasitologie
de la Faculté de Médecine de Paris
(Directeur : H. GALLIARD).*

BIBLIOGRAPHIE

- GALLIARD (H.), LAPIERRE (J.) et ROUSSET (J.-J.). — Essai de classification des *Borrelia* par leur pouvoir protecteur contre *Trypanosoma brucei* chez la souris. Note préliminaire. *Bull. Soc. Path. exot.*, sept.-oct. 1957, 50, 5, 663-666.
- TRAUTMANN. — L'association du spirille de la Tick-fever et de divers trypanosomes. *Ann. Inst. Pasteur*, 1907, 21, 808.

**DU ROLE POSSIBLE
DES FACTEURS HUMORAUX (CRYOGLOBULINES)
DANS LA PATHOGÉNIE
DE CERTAINES MANIFESTATIONS NERVEUSES
DE LA TRYPANOSOMIASÉ HUMAINE AFRICAINE,
DES ATTEINTES PÉRIPHÉRIQUES EN PARTICULIER**

Par H. COLLOMB et P. SALLES (*)

Des formes nerveuses périphériques — radiculo-névritiques ou névritiques — ont été décrites depuis longtemps dans la séméiologie de la trypanosomiasé humaine africaine.

Après l'étude de G. MARTIN, GUILLAIN et DARRÉ en 1909, d'autres observations ont été publiées, notamment celle de NATTAN-LARRIER et RINGENBACH en 1912, celle de GUILLAIN et DE SÈZE en 1934.

SICÉ (1937) reconnaît l'existence de ces formes qui rappelleraient, par leur allure générale symétrique, l'atteinte polynévritique.

Plus récemment LUDO VAN BOGAERT et PETER JANSSEN (1957), à propos de 2 observations de polyradiculonévrite des membres inférieurs et d'une polyradiculonévrite subaiguë à évolution ascendante, reprennent l'étude anatomo-clinique de ces formes périphériques. Ils définissent les caractères de la névrite « interstitielle » de la trypanosomiasé. Les signes inflammatoires étant identiques à ceux rencontrés dans le système nerveux central, il paraît logique d'attribuer les lésions des racines, des ganglions et des nerfs périphériques au même processus pathogénique à savoir l'inflammation due au trypanosome.

Toutefois il faut remarquer la rareté de ces formes périphériques qui semblent parfois rejetées de la description de la trypanosomiasé, comme s'il s'agissait de phénomènes surajoutés n'appartenant pas à la pathologie de la maladie du sommeil. Une étiopathogénie différente est alors envisagée : carences vitaminiques, infections secondaires, névrites posturales des états cachectiques.

A propos d'une observation récente nous avons pensé qu'il était possible, dans certains cas tout au moins, de proposer une autre explication à ces atteintes périphériques : le trouble humoral représente le lien pathogénique entre l'infestation parasitaire et les manifestations neurologiques.

(*) Séance du mars 1958.

OBSERVATION. — M..., Européen de 32 ans, est contaminé en juin 1953.

A partir d'octobre 1953 il éprouve une fatigabilité progressive des membres inférieurs qui s'accompagne de paresthésies à type d'engourdissement, de cuisson, ressenties dans les extrémités distales des 2 membres inférieurs. Le contact et la pression déterminent de vives douleurs.

Ce syndrome asthénique, paresthésique, douloureux des membres inférieurs, accompagné de prurit et d'éruptions cutanées, évolue de façon irrégulière pendant plus d'un an sans être identifié.

Au cours de l'hiver 1954-1955, alors que le malade était en Tunisie, le syndrome polynévritique s'accuse. Le diagnostic de polynévrite est provisoirement retenu mais, devant les anomalies du liquide céphalo-rachidien, celui de méningo-radiculite est envisagé et le rapatriement est décidé.

L'examen met en évidence :

1° un syndrome neurologique périphérique caractérisé par : une diminution de la force musculaire distale dans les 2 membres inférieurs, plus marquée du côté droit ;

— des troubles de la sensibilité subjective (fourmillements, impression de semelle de plomb, décharges à type de pincement, hyperpathie remarquable à la pression et au contact) ;

— une mauvaise appréciation dans l'exploration des sensibilités superficielles correspondant à une hypoesthésie superficielle de topographie irrégulière, asymétrique, au niveau des jambes ;

— une abolition des réflexes achilléens et une diminution des réflexes rotuliens.

2° Un ensemble de signes plus diffus qui évoquent immédiatement la trypanosomiase : état subfébrile, adénopathies, éruptions cutanées, prurit... La vitesse de sédimentation est très augmentée, la courbe électrophorétique très anormale. Le diagnostic est confirmé par l'examen parasitologique.

Il faut noter une labilité plasmatique particulière qui se traduit par la gélification spontanée du plasma placée pendant quelques heures à la température extérieure (10°). Le phénomène est immédiatement réversible à la température de la salle d'examen (21°) ; il est plus accusé pour des temps plus longs et à des températures plus basses (gélification et opalescence).

Après 18 mois de thérapeutique (Iomidine et moranyl-tryparsamide en séries répétées), la guérison clinique et biologique est pratiquement obtenue.

Il persiste cependant quelques phénomènes paresthésiques intermittents au niveau des membres inférieurs et qui ne se manifestent qu'en hiver.

COMMENTAIRES

Depuis quelques années l'attention a été attirée sur l'existence, dans nombre d'affections, de protéines plasmatiques anormales qui ont la propriété de précipiter au froid et de retrouver leur solubilité à la chaleur. Ces protéines appartiennent aux globulines et peuvent être identifiées par électrophorèse, ultracentrifugation, immuno-électrophorèse.

La gélification peut se produire *in vivo* et entraîner des phéno-

mènes de ralentissement circulatoire avec possibilité d'ischémie, de thromboses ou d'accidents hémorragiques. Le froid ne serait pas le seul facteur de précipitation ; une réaction de la paroi vasculaire à cette protéine étrangère pourrait intervenir.

Parmi les nombreuses maladies susceptibles de provoquer l'apparition de cryoglobulines il faut citer les myélomatoses, la macroglobulinémie de Waldenström, le kala-azar. La trypanosomiase est en fait l'affection dans laquelle les cryoglobulines se rencontrent avec le plus de régularité. L'analogie du syndrome biologique et de certaines manifestations cliniques de la trypanosomiase et du syndrome de Waldenström a déjà été soulignée (GALLAIS et coll.).

A côté de manifestations très variées :

— lésions oculaires avec hémorragies rétinienne, hémorragies du vitré, — rencontrées aussi dans la trypanosomiase —, occlusion de l'artère centrale de la rétine (RICHARD A. ELLIS, 1957) ;

— algies de types divers (myalgies, crampes musculaires, algies abdominales, prurit intense) ;

— phénomènes acroparesthésiques du type maladie de Raynaud ;

— hémorragie de siège variable (purpura, hémorragies cérébrales), la cryoglobulinémie peut s'accompagner d'accidents polynévritiques, ou plus exactement de mononévrite multiple, évoluant sur un mode subaigu ou chronique avec poussées (GARCIN et coll.).

La cryoglobulinémie, qui paraît accompagner souvent le trouble biologique fondamental de la trypanosomiase humaine africaine, représente un chaînon intermédiaire pouvant expliquer, par le mécanisme de l'ischémie, une partie des troubles neurologiques.

Des observations plus précises et des études anatomiques sont nécessaires pour étayer cette hypothèse.

BIBLIOGRAPHIE

- VAN BOGAERT (L.) et JANSSEN (P.). — Contribution à l'étude de la neurologie et neuropathologie de la trypanosomiase humaine. *Ann. Soc. Belge Méd. trop.*, 1957, **37**, 3, 379-426.
- ELLIS RICHARD (A.). — Central retinal artery occlusion associated with cryoglobulinemia. *A. M. A. Archives of Ophthalmology*, 1957, **57**, 3, 327-333.
- GALLAIS (P.) et coll. — Conception actuelle de la trypanosomiase humaine africaine. *Revue du Praticien*, 1956, **6**, 8, 824-838.
- GARCIN (R.), MALLARMÉ (J.) et RONDOT (P.). — Cryoglobulinémie et névrite multiple des membres inférieurs. *Revue Neurologique*, 1957, **97**, 2, 142-146.
- GUILLAIN (G.) et DE SÈZE (S.). — La réaction du benjoin colloïdal dans la trypanosomiase humaine. Sa valeur au point de vue du diagnostic et du pronostic. *Ann. Méd.*, 1934, **36**, 4, 395-408.

- MARTIN (G.), GUILLAIN (G.) et DARRE (H.). — Formes nerveuses de la trypanosomiase humaine, p. 317-339, in *La Maladie du sommeil au Congo Français*, par G. MARTIN, LEBŒUF, ROUBAUD, Masson et Cie éditeurs, Paris, 1909.
- NATTAN-LARRIER (L.) et RINGENBACH. — Sur un cas de maladie du sommeil. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1912, 5, 3, 187-192.
- SICÉ (A.). — La trypanosomiase humaine en Afrique Intertropicale. Vigot éditeur, Paris, 1937.

**SUR LA PRIORITÉ DU NOM *CADICERA* MACQUART, 1855
DANS LA SYSTÉMATIQUE
DE LA FAMILLE *TABANIDÆ* LOEW, 1860**

Par J. A. TRAVASSOS SANTOS DIAS (*) (**)

En 1850, WALKER faisant connaître les Diptères de la collection de WILLIAM WILSON SAUNDERS, a proposé la division du genre *Pangonia* en plusieurs groupes, parmi lesquels le sous-genre *Phara* a été défini de la façon suivante :

« Allied to *Tacina*, but the mouth is rather shorter and stouter ; the body is somewhat thicker ; the wings are generally shorter. »

Dans ce groupement WALKER a placé dix-huit espèces, appartenant, en réalité, cela fut constaté ultérieurement, à plusieurs genres différents.

Plus tard, MACQUART, en 1855, a décrit, sous le nom de *Cadicera* un nouveau genre de *Pangoniinæ*, dont l'espèce *C. rubramarginata*, décrite dans le même travail, a été désignée comme génotype. Les caractères indiqués par MACQUART pour son genre sont précis, et permettent facilement sa détermination, comme nous pouvons en juger par la transcription de son texte :

Voisin des *Pangonies*. Trompe menue allongée, dirigée verticalement en bas ; lèvres terminales peu distinctes. Palpes épais assez courts terminés en pointe, dirigés horizontalement. Face courte, saillante, nue. Front allongé, légèrement ridé, peu large, nu ; pas d'ocelles distincts. Antennes insérées sur une petite élévation et beaucoup plus bas que la ligne médiane des yeux, un peu inclinées vers le bas et n'atteignant pas la longueur de la tête ; les deux premiers articles nus, le premier un peu allongé, conique ; le deuxième court, cyathiforme, le troisième ne dépassant guère la longueur des deux premiers réunis, conique, composé de huit divisions dont la première est plus longue que les autres. Yeux nus. Thorax et abdomens nus, ce dernier plus large que le premier. Pieds presque nus, jambes intermédiaires et postérieures munies d'ergots ; tarses peu allongés.

(*) Séance du 16 avril 1958.

(**) Mission de lutte contre les trypanosomoses. Mozambique.

Nous formons ce genre pour une espèce de *Tabanus*, voisin des *Pangonies*, mais qui, par les caractères que nous venons d'énumérer, en diffère trop pour y être comprise. L'insertion fort basse des antennes lui donne un faciès particulier et ces organes sont tellement rapprochés des palpes épais et dirigés en avant, qu'ils semblent concourir avec ces derniers pour protéger la trompe à sa base dans la situation horizontale qu'elle prend sans doute lorsqu'elle est en action.

Le nom générique fait allusion à l'insertion basse des antennes...

Le nom *Cadicera* a été bien accepté par les entomologistes (SURCOUF, RICARDO, AUSTEN, etc.) jusqu'en 1920, année pendant laquelle AUSTEN, en faisant la révision historique des deux groupements en question, a exprimé l'opinion suivante (p. 140) :

Another change which may as well be made now, since in any case it is almost certain to be effected sooner or later, is the replacement of MAQUART's generic designation *Cadicera* by *Phara*, Walk. (*Ins. Saund., Diptera, Parti*, p. 9, 1850). The latter name, accompanied by a brief diagnosis, was applied by its author to one of « several groups or subgenera » of *Pangonia*, Latr.; eighteen species were mentioned under *Phara*, the first three of these being, in order given, *Pangonia melanopyga*, Wied., *P. chrysostigma*, Wied. and *P. crassipalpis*, Macq. The present writer hereby proposes the regard *Pangonia melanopyga*, Wied., as the genotype of *Phara*, Walk.; to raise the latter to generic rank; and to restrict it so as to include besides the genotype, among the species mentioned under *Phara* by Walker, only *Pangonia chrysostigma*, Wied. and *P. crassipalpis*, Macq., since these three species are obviously congeneric. *Phara*, Walk., therefore, as thus restricted, replaces and must be substituted for *Cadicera*, Macq. (*Mém. Soc. Imp. des Sc.*, Lille, 1854, 2, 42, 1855), founded for *C. rubramarginata*, Macq. (*loc. cit.*, p. 23).

Cette façon de penser ne fut pas, cependant, acceptée par SURCOUF (1921) qui, sur ce sujet a écrit ce qui suit (p. 107) :

Le Major E. E. AUSTEN, indiquant que WALKER (*Ins. Saund. Dipt.*, 1850, 1) désigne sous le nom générique de *Phara* un ensemble de dix-huit espèces appartenant à divers genres de *Pangoninæ*, estime que ce nom de *Phara* doit remplacer le nom de *Cadicera*, parce que les trois premières espèces de WALKER sont en fait des *Cadicera*. Nous trouvons qu'il serait préférable de conserver le nom de MACQUART qui, avec une description du genre, ne s'applique qu'aux Insectes lui appartenant ; la description de WALKER ne lui ayant pas permis de séparer les trois *Cadicera* vrais des quinze autres espèces qu'il faisait entrer dans le genre *Phara*.

Malgré cette argumentation très logique, la plupart des auteurs, surtout ceux de langue anglaise (BEQUAERT, MACKERRAS, OLDROYD) ont suivi l'opinion de AUSTEN, n'acceptant pas, en conséquence, la légitimité du nom *Cadicera* Macquart.

En réalité, nous ne comprenons pas la décision d'AUSTEN de donner l'autonomie à un groupement que son propre auteur lui-même, WALKER, ne sut pas caractériser convenablement, au point de mélanger sous un même nom des entités appartenant à plusieurs

genres. C'est-à-dire que WALKER non seulement a donné une définition insuffisante de son sous-genre *Phara*, mais encore n'a pas désigné le représentant légal (génotype) de ce sous-genre.

Le fait que WALKER ait confondu sous le nom général de *Phara*, plusieurs espèces de valeurs génériques différentes, nous démontre l'imprécision et la valeur contestable du groupement qu'il a proposé.

Nous ne sommes pas, par conséquent, d'accord avec AUSTEN, et nous considérons que sa décision de séparer les trois premières espèces de la liste de WALKER — en les considérant comme les seules et vraies *Phara* — doit être considérée comme tardive et bien postérieure à la date à laquelle MACQUART a clairement défini son genre *Cadicera*.

En conclusion :

A notre avis, le nom *Cadicera* Macquart, 1855 doit être réhabilité, et substitué au nom *Phara* Walker, 1850, qui sera ainsi considéré comme *nomen nudum*, puisque sa définition est très insuffisante et qu'au même nom ont été liées dix-huit espèces assez différentes du point de vue générique.

Nous proposons encore que le génotype du genre (ou sous-genre) (*) *Cadicera* Macquart soit, en application de la loi des priorités, l'espèce *Pangonia melanopyga* Wiedemann, 1819.

Tinonganine Maputo.

BIBLIOGRAPHIE

- AUSTEN (E. E.). — Notes on the nomenclature of certain african Tabanidæ (sub-family Pangoniinæ), with descriptions of a new genus and new species. *Bull. Ent. Res.*, 1920, **11**, 2, 139-152.
- BEQUAERT (JOSEPH). — Notes upon SURCOUF's treatment of the Tabanidæ in the Genera Insectorum and upon ENDERLEIN's proposed new classification of this family. *Psyche*, 1924, **31**, 1, 24-40.
- BEQUAERT (JOSEPH). — Medical and Economic Entomology. *Report of the Harvard-African expedition upon the African Republic of Liberian and the Belgian Congo*, 1930, 858-971.
- OLDROYD (H.). — The Horse-Flies of the Ethiopian Region. Vol. III. Subfamilies Chrysopinæ, Scepssidinæ and Pangoniinæ and a revised classification. London, 1957, 489.
- SURCOUF (JACQUES). — Genera Insectorum. Diptera. Fam. Tabanidæ. 175^e fascicule. Bruxelles, 1921, 182 p.
- WALKER (FRANCIS). — Insecta Saudersiana or characters of undescribed insects in the collection of William Wilson Sauders. Diptera. Part I. London, 1850.

(*) Récemment OLDROYD (1957) a fait descendre le genre *Phara* à la catégorie de sous-genre du genre *Philoliche* Wiedemann, 1828.

MÉMOIRES

RECHERCHE D'UNE MÉTHODE PRÉCISE DE TITRAGE DES ANTICORPS PAR TEST DE SÉROPROTECTION

IV. — Interprétation des résultats. Résultats complémentaires. Discussion et conclusion.

Par R. PANTHIER (*)

Après l'exposé de ces expériences réalisées à partir de la même suspension de virus et du même sérum (cheval 62) en faisant varier, d'une part les quantités respectives de virus et de sérum, d'autre part le temps de contact *in vitro* du mélange, enfin la température du milieu ambiant pendant le temps de contact, il nous faut maintenant tenter d'expliquer ces résultats.

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

La plupart des auteurs s'accordent actuellement à voir dans le complexe antigène-anticorps, l'antigène allant du bactériophage (JERNE et AVEGNO) (1) aux albumines (TALMAGE) (2) (HAUROWITZ et coll.) (3), le résultat d'un équilibre entre deux facteurs distincts : association du virus et des anticorps, suivi secondairement de la dissociation de ce complexe antigène-anticorps. Or, la constante de dissociation varie suivant le moment où est prélevé le sérum après l'injection de l'antigène : plus ce laps de temps est court, plus la dissociation sera importante. Ce facteur capital a été étudié par BURNET et FENNER (4) au cours de travaux faisant suite au travail original de BURNET et coll. (5).

Avec les sérums hyperimmuns obtenus expérimentalement sur l'animal, le complexe antigène-anticorps formé n'aura qu'une très faible tendance à se dissocier secondairement. L'équilibre terminal de la réaction, pour autant que l'on pourra atteindre celui-ci en évitant l'inactivation du virus (si l'on étudie le complexe sérum-virus) représentera donc avec les sérums hyperimmuns le premier temps de la réaction antigène-anticorps c'est-à-dire l'association virus-anticorps.

(*) Séance du 12 mars 1958.

ASSOCIATION VIRUS-ANTICORPS

Ceci ressort des expériences de plusieurs auteurs en particulier de celles de DULBECCO et coll. (6) qui, au cours d'essais effectués avec des sérums hyperimmuns anti-poliomyélitiques et anti-encéphalite équine de l'Ouest, ne réussissent pas à obtenir l'éluotion secondaire des anticorps fixés sur les virus homologues.

On peut donc avec des sérums hyperimmuns puissants étudier l'un des temps de la réaction antigène-anticorps, l'association virus-anticorps, sans être gêné par le deuxième temps de l'équilibre terminal, la dissociation.

Or la plupart des auteurs s'accordent actuellement pour ne voir dans ce processus d'association virus-anticorps que le résultat des chances de rencontre entre anticorps et « sites antigéniques » encore libres du virus mis en présence des anticorps.

L'interprétation des courbes d'association ne relèverait donc que du calcul de probabilité, ces courbes dépendraient de la quantité d'anticorps d'une part, du nombre de particules de virus et du nombre de sites antigéniques de chaque particule virulente d'autre part, la vitesse de la réaction variant naturellement pour un même milieu ambiant avec l'augmentation des chances de rencontre c'est-à-dire avec les quantités d'antigènes et d'anticorps mises en présence, et avec la température à laquelle est fait le contact.

Il semble donc que l'on puisse obtenir des courbes de neutralisation à peu près semblables si l'on utilise des virus de même taille qui possèdent sans doute le même nombre de sites antigéniques par particule de virus.

Nos résultats sont obligatoirement incomplets puisque, nous ne pouvons les chiffrer avec certitude qu'entre la limite de survie totale des souris avec augmentation de 48 heures de la survie moyenne par rapport au témoin fourni par l'inoculation de 100 DL₅₀ (ce qui représente une quantité de virus résiduel de sensiblement 10 DL₅₀) et la mort de toutes les souris (ce qui représente une quantité de virus de moins de 0,1 DL₅₀) ; d'autre part le sérum que nous avons utilisé est du sérum de cheval renfermant certainement, comme nous le verrons plus loin, en plus de l'anticorps principal, des anticorps secondaires. Nous nous sommes donc adressés aux expériences réalisées par d'autres auteurs opérant avec des virus de taille voisine de celle du virus amaril, en particulier DULBECCO et coll. (6) et SVEN GARD (7).

Nous avons donc repris tous les résultats pratiques communiqués par ces auteurs, avec la méthode que nous utilisons habituellement, c'est-à-dire qu'après une représentation graphique à 3 dimensions

(tous ces résultats transcrits à l'échelle logarithmique, en plan : virus en ordonnée, sérum en abscisse, en hauteur : pourcentage de virus résiduel), on effectue la projection, sur une représentation graphique à double échelle logarithmique, des différentes courbes de virus résiduel exprimées en pourcentage. On peut ainsi très aisément, d'une part contrôler la régularité des courbes aussi bien dans le sens des variations de virus que dans le sens des variations d'anticorps, d'autre part à partir de ces courbes obtenir en représentation à 2 dimensions, avec le maximum de précision, les courbes de pourcentage de virus résiduel. Ce travail n'a présenté aucune difficulté avec les résultats fournis par SVEN GARD (6) avec le sérum cobaye 101 : 8 antipolio, ni avec le début des courbes de DULBECCO et coll. (4) : lapin-polio et lapin-encéphalite équine de l'Ouest (il semble bien que la dernière fraction du virus persistant soit due à la technique elle-même : 2×10^5 DI₅₀ (doses infectantes 50 o/o) constatées aux concentrations de sérum supérieures à $10^{-1,3}$, pour le sérum lapin anti-encéphalite de l'Ouest et à $10^{-2,4}$ pour le sérum lapin polio). Par contre le sérum de cheval antipolio semble donner deux groupes de résultats distincts, nous n'avons retenu que l'un seulement des groupes de résultats.

Ces courbes étant établies, nous avons recherché dans les expériences de DULBECCO et coll. (6) quelles pouvaient être les équivalences de quantité d'anticorps de ces divers sérums grâce aux courbes de vitesse (obtenues à la même température) publiées par ces auteurs pour une quantité de virus sensiblement égale. En reportant l'une sur l'autre les courbes obtenues, en faisant coïncider les dilutions des sérums qui devraient contenir la même quantité d'anticorps, et en reportant ensuite sur cet ensemble les courbes obtenues avec le travail de SVEN GARD (7), nous avons constaté que toutes ces courbes s'enchaînaient très régulièrement. L'ensemble de ce travail est reproduit dans la figure 1.

Ceci semble donc bien confirmer que le premier temps de l'équilibre antigène-anticorps dépend seulement des chances de rencontre virus-site antigénique libre. Il semble aussi que l'on puisse réaliser de véritables abaques permettant de mesurer assez exactement la quantité d'anticorps contenue dans un sérum, si l'on peut éliminer le facteur dissociation secondaire du complexe virus-anticorps.

Par ailleurs, si nous avons pu connaître, d'une part la quantité réelle de particules virulentes contenues dans une DI₅₀ mesurée par la méthode des plages de DULBECCO, d'autre part la quantité réelle de particules virulentes contenues dans une DL₅₀ souris de notre suspension virulente (en espérant que toutes ces suspensions virulentes contenaient peu de particules de virus dégradées ou non infectantes, mais nous avons choisi spécialement notre suspension

dans ce but et cette suspension, volontairement pour éviter toute dégradation n'avait pas été lyophilisée) nous aurions pu, d'une façon à peu près certaine, faire cadrer nos résultats avec ceux

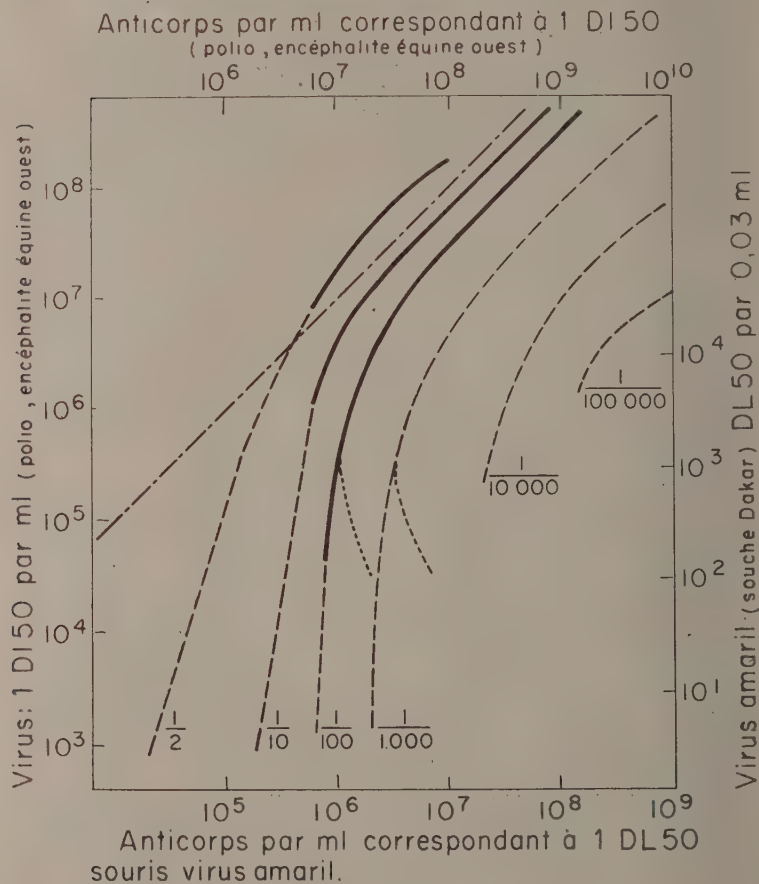


Fig. 1. — Association virus-anticorps pour 3 virus de 20 à 25 m μ .

Courbes de pourcentage de virus résiduel :

- — — — — axe présumé d'équivalence antigène-anticorps ;
- — — — — points expérimentaux des différentes expériences reliés entre eux ;
- — — — — extrapolation et courbes présumées ;
- — — — — anomalie du sérum de cheval 62 (interférence d'anticorps ?).

Équivalence des sérums expérimentaux :

pour une dilution à 10^{-8} du sérum polio-lapin de DULBECCO et coll.

Encéphalite équine de l'ouest — lapin DULBECCO = $10^{-3,8}$.

Encéphalite équine de l'ouest — cheval DULBECCO = 10^{-3} .

Polio cobaye 101 : 8 — SVEN GARD = $10^{-1,3}$.

Fièvre jaune cheval 62 = $10^{-2,6}$.

publiés par DULBECCO et coll. et SVEN GARD. Nous avons cependant tenté de faire coïncider ces courbes et nous avons vu alors deux inconvénients importants dans notre expérimentation antérieure.

1° Le sérum de cheval ne contenait sûrement pas un seul type d'anticorps, ce qui était évident si l'on considérait les valeurs $1/T$ en dehors de la pente maxima des courbes de neutralisation. De plus on voyait apparaître à la dilution 10^{-4} du sérum un accident [(8) (fig. 3)] témoin d'une neutralisation partielle, et la courbe obtenue pour 100 DL_{50} de virus était sans doute faussée par une interférence de deux types d'anticorps.

Pour vérifier cette hypothèse nous avons pratiqué avec du sérum antidiphthérique et de la toxine un essai de floculation poursuivi pendant 48 heures (*) en pratiquant sur une grande échelle les variations des quantités de toxine et de sérum et nous avons bien retrouvé l'importance de l'interférence des anticorps secondaires non seulement autour de l'axe de primo-floculation mais surtout dans la zone de cet axe correspondant à une faible quantité de toxine correspondant à la limite inférieure de la primofloculation.

2° Nos dilutions de sérum étant pratiquées en sérum humain inactivé, la viscosité du milieu ambiant était trop forte et de plus nous faussions peut-être en partie la réaction avec des inhibiteurs non spécifiques contenus dans le sérum humain de dilution.

Nous avons donc fait le report de nos résultats à partir de la courbe de neutralisation la plus régulière (1.000 DL_{50}) sur la figure 1 en notant en pointillé l'accident du sérum apparaissant pour 100 DL_{50} . En opérant ainsi le reste des résultats s'inscrit parfaitement dans les courbes de la figure 1. Le nombre de particules de virus contenues dans 1 DL_{50} souris serait donc 10 fois supérieur au nombre de particules contenues dans 1 DL_{50} (méthode des plages de DULBECCO).

RÉSULTATS COMPLÉMENTAIRES

Il nous fallait aussi vérifier si, pour la même quantité de virus, une quantité égale d'anticorps donnait la même courbe de neutralisation et ceci à la même vitesse, donc si nous pouvions, après un temps de contact de 20 minutes à 20° avec un sérum à faible coefficient de dissociation, prévoir l'équilibre du premier temps de la réaction.

Nous avons pris pour cela un sérum humain assez puissant pré-

(*) Nous remercions vivement le docteur LAFAILLE, chef du Service de la diphtérie à l'Institut Pasteur, qui nous a permis de réaliser cette expérience dans son service.

levé chez un sujet vacciné longtemps auparavant avec du vaccin de Dakar et qui, à la suite de cette vaccination, avait présenté une réaction d'assez forte intensité.

En étudiant les courbes de neutralisation exécutées dans des conditions absolument identiques d'une part en 20 minutes à la

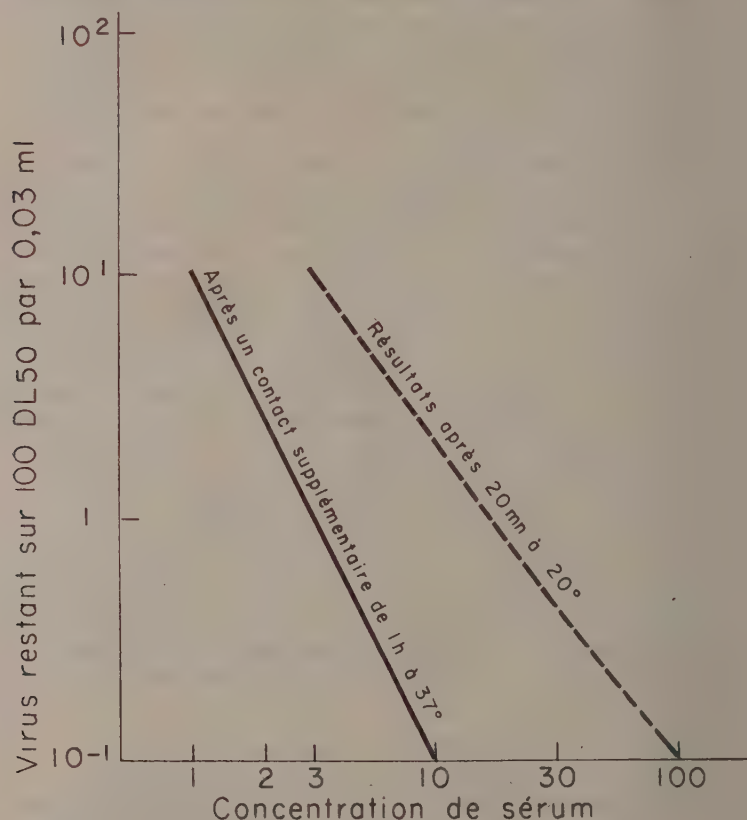


Fig. 2. — Association virus-anticorps sans dissociation secondaire.

température du laboratoire, d'autre part avec un temps de contact supplémentaire d'une heure à 37°, nous avons constaté que ces courbes exprimées en courbe de virulence ($1/T$) étaient absolument superposables. Nous avons reporté en pourcentage de virus restant ces deux types de courbes dans la figure 2.

Ce point est capital car on peut donc présumer de l'équilibre terminal (ou plus exactement de l'équilibre après 20 minutes à la

température du laboratoire et 1 heure à 37° qui doit être assez voisin de l'équilibre terminal, au moins pour les concentrations moyennes et fortes du virus) du premier temps de la réaction (association) quand on interrompt cette réaction à un moment donné. Remarquons en passant que toutes ces courbes de neutralisation représentant aussi bien la vitesse que le pourcentage de neutralisation sont toutes des courbes en *S* qui tendent à devenir asymptotiques dans leur partie terminale ; il est donc dangereux de prolonger leur portion rectiligne au-delà des zones d'expérimentation.

Par ailleurs, l'importance du milieu ambiant nous est nettement apparue quand nous avons tenté de comparer les résultats obtenus par l'inoculation directe du mélange à parties égales du virus dilué en sérum de cheval normal à 10 0/0 et du sérum anti dilué en sérum humain normal, et ceux que l'on obtenait, à partir des mêmes quantités d'origine de virus et de sérums, mais diluées de 10, 100 et 1.000 fois en eau physiologique avant l'inoculation, expériences pratiquées avec un inoculum de 100 DL₅₀. Cette seule dilution du milieu ambiant accélérerait considérablement la vitesse de la réaction dans l'expérience en 20 minutes à 20° de sorte que les résultats devenaient assez proches de ceux obtenus avec un séjour supplémentaire de 1 heure à 37°. Par ailleurs pour le sérum humain anti éprouvé on voyait apparaître un début de dissociation du complexe virus-sérum, alors que pour le sérum de cheval on constatait une diminution partielle de l'effet de l'interférence d'anticorps.

Pour en terminer avec l'association virus-anticorps, retenons encore plusieurs points particuliers ; il semble que l'on puisse déterminer assez simplement l'axe d'équivalence virus-anticorps si on retient une proposition de DULBECCO et coll. (6) : si l'on introduit progressivement des anticorps en quantité croissante dans un milieu très riche en virus, il y a de fortes chances pour que ces anticorps se fixent sur un seul site de particules différentes de virus.

Nous ne reprendrons pas, volontairement, les calculs mathématiques de ces auteurs, en considérant ce problème sur le plan biologique : on peut donc penser que dans la zone de quantités considérables de virus, le point d'équivalence virus-anticorps devrait correspondre à une dilution de sérum moitié moindre de celle qui neutralise 50 0/0 de virus. L'expérience montre qu'avec les virus de la taille de la poliomyélite ou du virus amaril, l'axe d'équivalence serait donc (pour de grandes quantités de virus) situé entre la courbe 50 0/0 et la courbe de 1/10 de virus restant, assez proche de cette dernière courbe (fig. 1).

RAPPAPORT (6) étudiant récemment la floculation du virus de la

mosaïque du tabac a trouvé une flocculation pour des quantités d'anticorps quadruples de celle qui neutralise 50 0/0 du virus mais il restait alors 15 0/0 du virus non neutralisé. La pente de la courbe de neutralisation, la quantité énorme de virus utilisé, la taille et la forme du virus ne permettent pas de comparer cette expérience avec des virus du type de celui de la fièvre jaune ou de la polio-myélite.

Par ailleurs, si l'on considère le pourcentage de neutralisation par rapport à la quantité de virus introduit on trouve l'explication des courbes de neutralisation DL_{0} , DL_{50} et DL_{100} indiquées dans la note précédente. Si l'on utilise un sérum hyperimmun, avec des quantités moyennes de virus, on voit que la neutralisation totale du virus, dans cette zone, correspond à la neutralisation partielle dans les zones faibles de virus, alors que si on augmente les quantités d'antigènes, une fraction du virus deviendra pratiquement impossible à neutraliser (au-delà d'une certaine quantité de virus les courbes de neutralisation tendent à devenir parallèles à l'axe des abscisses si les dilutions de sérum sont portées en abscisse).

Il semble que l'on puisse ainsi envisager la construction d'un deuxième axe à 45° , parallèle à l'axe d'équivalence virus-anticorps, correspondant pour le virus amaril sensiblement à 500 fois plus d'anticorps que cet axe d'équivalence. Cet axe pour les zones faibles d'antigène correspond à la persistance de 1 DL_{50} alors que pour les zones élevées d'antigène la totalité du virus est neutralisée. Si les expériences ultérieures confirment ce point, cet axe serait d'utilisation très pratique pour l'expérimentateur : on pourrait ainsi utiliser une unité « dose protectrice », que nous cherchions à tort à définir (8) à partir d'essais au cours desquels l'équilibre primaire n'était pas atteint. Nous devons à ce propos rappeler qu'au cours d'un important travail réalisé à partir du virus grippal, FAZEKAS DE ST. GROTH et coll. (10) s'attachant particulièrement à l'étude des réactions antigène-anticorps pour de très faibles concentrations de virus ont découvert un axe de neutralisation utilisable pour de telles recherches sans doute assez proche de celui que nous indiquons plus haut s'il ne se confond pas avec lui.

« Dans cette zone des concentrations très faibles de virus en effet, l'équilibre d'action de masse dépend seulement de la concentration des anticorps et des constantes de la réaction (constante d'équilibre et nombre de sites antigéniques critiques). Dans cette région le potentiel de protection d'un sérum anti est mesurable et les anti-sérums peuvent être comparés, sans référence directe à la dose de virus (Si l'on transforme la concentration de virus à l'échelle logarith, la relation devient linéaire et une notation de pN analogue à la

notation pH peut être adoptée pour indiquer la puissance des sérums anti) » (*).

Enfin l'examen des courbes de neutralisation permet deux constatations intéressantes :

1° Pour les quantités élevées d'antigène, la neutralisation est extrêmement rapide à ce point que l'équilibre primaire est presque obtenu après 20 minutes à la température du laboratoire pour 1.000 DL₅₀. Or c'est pratiquement avec cette concentration en virus que sont effectués les tests de séroprotection avec la technique de SAWYER et LLOYD utilisant le virus amaril. D'autre part par inoculation intrapéritonéale, des quantités de virus considérables sont nécessaires pour provoquer l'encéphalite de la souris : on peut donc penser que la sensibilité de cette méthode est due moins au fait que de grandes quantités de sérum sont inoculées à cet animal avec le virus (les anticorps de ce sérum franchissant aisément la barrière hémato-encéphalitique de cet animal alors que cette barrière est un obstacle sérieux pour le virus), qu'à ce que la réaction d'association virus-anticorps est très rapide.

L'éluion des anticorps, si un contact *in vitro* assez long n'est pas effectué ne peut intervenir que très partiellement, donc une neutralisation importante sera constatée dès qu'il y aura excès d'anticorps : on constatera donc la survie des souris. Il suffit de se reporter à la figure 1 pour constater qu'un pourcentage de neutralisation de 90 0/0 correspond sensiblement à une dilution de sérum qui donne 1 DL₅₀ retrouvés sur 100 DL₅₀ inoculées si l'on utilise la voie intracérébrale, mais ce résultat est obtenu dans ce dernier cas à la fin de l'équilibre primaire qui s'établit beaucoup plus lentement pour cette quantité d'antigène et ne peut être atteint qu'avec des sérums du type hyperimmun.

2° Nous avons pensé (11) pouvoir utiliser la courbe de virulence de SVEN GARD pour étalonner les suspensions de virus d'un laboratoire à l'autre, quelle que soit la sensibilité des souris. Ceci est exact pour l'association virus-anticorps, mais dû à un tout autre mécanisme que celui auquel nous pensions : l'examen de la figure 1 nous montre en effet que pour des quantités de virus voisines de 100 DL₅₀, la courbe de neutralisation du virus à 99 0/0, laissant 1 DL₅₀ libre pour 100 DL₅₀ inoculées, est presque parallèle à l'axe des ordonnées (concentration de virus). En conséquence, dans une

(*) Communication personnelle de M. FAZEKAS DE ST. GROTH que nous avons eu le plaisir de rencontrer récemment. Nous le remercions tout particulièrement d'avoir mis à notre disposition ses connaissances mathématiques étendues et de nous avoir expliqué toutes les importantes théories mathématiques des relations entre antigène et anticorps.

mesure assez large ce même pourcentage est constant quel que soit le nombre de particules virulentes par DL_{50} . Donc avec des souris de sensibilité différente il suffit d'étalonner soigneusement la suspension de virus utilisée pour trouver 1 DL_{50} sur 100 inoculées, pratiquement pour la même dilution de sérum anti (sérum du type hyperimmun). Nous avons vérifié expérimentalement ce fait avec des souris de sensibilité différente par rapport à la même suspension de virus. En modifiant la concentration du virus utilisé en fonction de la sensibilité moyenne des animaux et à condition d'utiliser exactement 100 DL_{50} , on retrouve 1 DL_{50} pour la même dilution de sérum anti.

DISSOCIATION DU COMPLEXE ANTIGÈNE-ANTICORPS

Le but d'origine de toute cette étude était en fait de comprendre les variations parfois importantes des résultats donnés par les tests de séroprotection. Or ces variations, d'un laboratoire à l'autre, s'observent surtout parce que chaque expérimentateur utilise sa technique de neutralisation. Si les résultats peuvent être comparés pour les sérums hyperimmuns pour lesquels seul le facteur d'association virus-anticorps intervient pratiquement, il faut penser que dès que le sérum contiendra des anticorps imparfaits, en particulier après des vaccinations et surtout si le sérum est prélevé peu de temps après la vaccination, les résultats peuvent être très différents. Souvent même, si les résultats sont semblables, ceci peut être dû, en fait, à une coïncidence : car tout dépend du moment où on arrête la courbe d'équilibre primaire par rapport à l'équilibre définitif, celui-ci dépendant lui-même de la température du milieu ambiant pendant le contact virus-anticorps.

Nous n'avions pas pensé, au début de cette étude, malgré les travaux de nombreux auteurs sur cette question, à la dissociation du complexe antigène-anticorps pour expliquer les résultats parfois paradoxaux constatés avec certains sérums de vaccinés. Nous avons cependant constaté dans une expérience publiée par SVEN GARD (7) que la première prise de sang effectuée sur le cobaye 101 (sérum 2), quoique le contact virus-sérum ait été effectué à basse température, présentait une courbe de neutralisation à pente faible, alors que les pentes étaient toutes semblables pour les sérums 3 à 8 (ceci est sans doute la conséquence de la constante de dissociation assez importante pour ce sérum pour se manifester même à basse température).

Pour nous-même, ayant effectué de nombreux tests de séroprotection contre la fièvre jaune avec les deux méthodes (20 minutes

à 20°, puis séjour supplémentaire de 1 heure à 37°) nous avons constaté une discordance apparente entre les résultats, mais par l'étude précise de ces résultats rendue possible par l'évaluation de la virulence, après les temps de contact différent ; ceci aussi bien par le calcul de la survie des souris avec la formule $1/T$ de SVEN GARD que par le calcul du temps moyen de survie de BUGHER, il apparaissait nettement que le sérum d'un sujet encore mal immunisé par une injection de vaccin 17 D donnait une neutralisation plus forte après 20 minutes à 20° qu'après un séjour supplémentaire de 1 heure à 37°. A mesure que le temps passait après la vaccination le taux des anticorps se modifiait mais surtout la protection observée après 1 heure à 37° devenait plus forte (*).

Pratiquement, pour un sujet immunisé avec du vaccin 17 D depuis un temps suffisant et dont le sérum contrôlé par un test pratiqué avec du virus de Dakar, on observe souvent *sensiblement le même résultat* après 20 minutes à la température du laboratoire qu'après un séjour supplémentaire de 1 heure à 37°. Ceci permet d'expliquer que des expérimentateurs cependant avertis n'aient pas constaté de différence sensible en modifiant le temps de contact : si le coefficient de dissociation du virus est tel qu'il contrebalance exactement le facteur d'association après 20 minutes à 20° il est normal d'obtenir le même résultat avec les deux méthodes.

Nous avons bien précisé qu'il s'agissait de tester des sérums de sujets immunisés avec la souche 17 D et éprouvés avec la souche de Dakar : deux facteurs peuvent en effet intervenir, anticorps moins parfaits après vaccination qu'après maladie mais aussi anticorps parfaits vis-à-vis de l'antigène inoculé (17 D) mais imparfaits vis-à-vis de l'antigène utilisé pour le test (souche de Dakar).

L'étude de l'importance de ces deux facteurs est à poursuivre : il faut tester des sérums de sujets immunisés avec les deux souches différentes, avec les souches de virus homologues et hétérologues. Pour ceci, il faudra préparer une suspension de virus 17 D non lyophilisée ayant subi le minimum de congélation-décongélation lors de sa préparation et conservée à — 60°, car l'expérience nous a démontré la trop grande variation du titre du vaccin lyophilisé réhydraté et exposé à des températures différentes pour pouvoir utiliser un tel vaccin en vue de cette expérimentation. Ceci ne fait que confirmer les expériences déjà réalisées par BURRUSS et HARGETT (12).

Ces constatations peuvent permettre des recherches ultérieures dans des domaines très différents : au cours de la détermination de

(*) Nous publierons prochainement le détail des résultats obtenus avec tout un groupe de sérums de sujets vaccinés.

l'immunité humorale d'une population vivant en zone d'endémie amarile, on peut trouver des sujets dont les sérums possèdent un faible pouvoir protecteur contre la fièvre jaune. Il peut s'agir de sérums contenant des anticorps de groupe (virus encéphalitogènes du groupe B) et non des anticorps de type. Il serait intéressant de connaître, pour de tels sérums, la quantité d'anticorps fournie par l'équilibre primaire et la constante de dissociation. Cette méthode permettrait peut-être de détecter à coup sûr les anticorps de type antiamaril au moyen du test de séroprotection ainsi que par comparaison avec les autres méthodes sérologiques (I. H. A. et déviation du complément).

Par ailleurs, nous avons constaté que de très jeunes enfants ont présenté très tardivement (18^e au 21^e jour) quelques réactions méningo-encéphalitiques à la suite de l'injection de vaccin 17 D (13). Leur sérum contenait des anticorps, mais les tests que nous avons pratiqués alors, ont été faits après seulement un temps de contact de 20 minutes à 20°. Nous ne connaissons donc pas la valeur réelle de tels sérums (nous regrettons de ne plus en avoir en réserve) car nous n'avons aucun renseignement sur leur constante de dissociation donc sur leur qualité protectrice réelle.

Dernièrement le Comité d'Experts sur la Fièvre Jaune (14) a proposé une méthode standard de test de séroprotection, certainement excellente pour la mesure des anticorps des sérums du type hyper-immun, mais cette méthode ne permet de déterminer que l'*équilibre terminal* de la réaction (association et dissociation). Il est évident que les renseignements fournis par une telle méthode seront incomplets, et de plus variables pour un même sujet selon le temps écoulé entre la vaccination et la prise de sang. Ils dépendront sans doute aussi des souches vaccinales par rapport aux souches utilisées au cours de l'expérience (17 D ou souche de Dakar). Il semble que si l'on veut se baser sur une technique standard pour apprécier la valeur immunisante d'un vaccin comme le propose le Comité d'Experts, il vaut mieux auparavant préciser encore tous les points exposés plus haut.

Mais quelle technique pratique utiliser? En attendant la vérification des hypothèses émises plus haut qui permettront peut-être de préciser une technique standard, on peut utiliser concurremment avec les mêmes sérums les deux techniques que nous avons employées. Nous avons vu (fig. 2) que l'on peut, en arrêtant prématurément la réaction avant l'équilibre primaire, le contact étant réalisé à température moyenne (20°), prévoir, grâce à des expériences préliminaires, les résultats que l'on devrait obtenir à la fin de l'association antigène-anticorps (équilibre primaire), donc en déduire la *quantité réelle* d'anticorps contenue dans un sérum.

La technique utilisant le temps de contact de 20 minutes à 20° semble être utilisable pour déterminer avec une approximation suffisante (et après correction) cette quantité d'anticorps.

Lorsqu'on poursuit la réaction pendant 1 heure à 37°, si la constante de dissociation est faible, le résultat final correspondra donc sensiblement à la fin de l'équilibre primaire, on saura donc que la totalité des anticorps sont parfaits par rapport à l'antigène utilisé.

Si la valeur trouvée est éloignée du résultat que l'on aurait dû déterminer avec la correspondance de la figure 2, c'est qu'une proportion variable d'anticorps est du type imparfait, proportion d'autant plus grande que la différence des résultats sera plus grande. On pourra donc déterminer alors, d'après le calcul des deux valeurs (équilibre primaire et équilibre terminal), la constante de dissociation pour le sérum examiné donc la *qualité* des anticorps.

Cette technique est certainement perfectible, mais le virus amaril étant fragile, le laps de temps total assez court exigé par cette méthode est déjà une notion intéressante car la dégradation du virus est, dans ces conditions, assez faible.

Pour d'autres virus moins fragiles, il faut déterminer si l'on a avantage soit à interrompre la réaction effectuée à température moyenne (20°) comme nous l'avons fait pour le virus amaril, soit à préférer la technique de SVEN GARD consistant à utiliser un temps de contact très long à basse température pour atteindre la fin de l'équilibre primaire, alors qu'un essai similaire réalisé à une température élevée donnerait la valeur de l'équilibre terminal (la constante de dissociation étant fonction de la température). Les essais de JERNE et AVEGNO (1), permettant d'obtenir, par une variation de la concentration saline du milieu ambiant (avec les bactériophages), soit l'équilibre primaire, soit l'équilibre terminal, devraient être poursuivis avec d'autres virus car ce serait une méthode simple d'obtention soit de l'équilibre primaire soit de l'équilibre terminal donc de mesure à la fois de la quantité et de la qualité des anticorps, on peut craindre cependant, même si cette technique s'appliquait en théorie à d'autres virus, qu'elle soit en fait inutilisable du fait de l'inactivation importante de certains virus par des concentrations salines élevées.

CONCLUSIONS

Au cours de ce long travail, sur la recherche d'une méthode précise des anticorps par le test de séroprotection, nous avons commencé par quelques hypothèses erronées, en particulier en proposant l'utilisation de la courbe de virulence pour éviter l'écueil de la

différence de sensibilité des souris (nous avons vu que ceci est exact mais dû à un mécanisme tout à fait différent de celui que nous pensions) et l'évaluation en doses protectrices de la valeur d'un sérum (ceci n'est sans doute pas impossible non plus grâce à l'utilisation d'un axe particulier de neutralisation mais, là aussi, le mécanisme est très éloigné de notre conception primitive). Ce travail nous aura cependant permis de pénétrer plus avant dans la compréhension des résultats du test de séroprotection. Nous arrivons aux conclusions générales suivantes :

1° Le résultat final de tout test de séroprotection dépend de deux facteurs : association des anticorps au virus suivie éventuellement de la dissociation des anticorps imparfaits.

2° Si un sérum ne contient à peu près que des anticorps parfaits (anticorps de type, correspondant exactement à l'antigène) ce qui est le cas des sérums expérimentaux hyperimmuns, la dissociation secondaire est très faible. Dans ces conditions l'équilibre primaire sera équivalent à l'équilibre terminal et sera seulement fonction de la quantité d'anticorps par rapport au virus et du nombre de sites antigéniques par particule de virus. Cet équilibre se produira d'autant plus rapidement que la température à laquelle le contact est réalisé est plus élevée. On trouvera donc le même équilibre pour une température plus basse mais en augmentant le temps de la réaction. Les courbes de neutralisation seront semblables pour des virus possédant le même nombre de « sites antigéniques ». On pourrait même déterminer la quantité réelle d'anticorps contenue dans un sérum, si en fonction de la quantité d'antigène utilisée on compare le résultat obtenu à un ensemble d'essais faits dans des conditions semblables à celle de l'expérience, et qui auront permis de déterminer l'axe vraisemblable d'équivalence virus-anticorps.

3° Si un sérum contient un mélange d'anticorps parfaits et imparfaits, l'équilibre terminal sera la résultante de deux facteurs opposés : association virus-anticorps et dissociation secondaire (d'autant plus élevée que le sérum contiendra plus d'anticorps imparfaits). Cette dissociation (véritable élution des anticorps) est d'autant plus forte que la température est plus élevée. Si, avec des virus résistants, on peut penser approcher le premier temps de l'équilibre (association) en prolongeant le temps de contact à basse température, puis mesurer secondairement la dissociation en augmentant la température, on ne peut opérer ainsi avec le virus trop fragile de la Fièvre Jaune.

Les deux techniques que nous avons utilisées (perfectibles naturellement) permettent déjà une mesure intéressante de ces deux facteurs. Dans un premier temps (20 minutes à la température du

laboratoire) la courbe d'association est amorcée et on peut présumer quel serait le résultat du premier temps d'équilibre (association) par comparaison avec les résultats fournis par un sérum hyperimmunum. Dans un deuxième temps (1 heure à 37°) la dissociation se produit en même temps que l'association se complète et l'équilibre terminal comparé au premier temps d'équilibre (qui a permis de déterminer la quantité d'anticorps) permet de mesurer la valeur de ces anticorps, leur perfection par rapport à l'antigène, et permet ainsi d'apprécier la valeur protectrice réelle du sérum. Nous espérons poursuivre ultérieurement cette étude en utilisant, non plus la souris, mais la culture de tissu pour préciser certaines hypothèses de travail exposées dans cet article.

*Institut Pasteur,
Service de la Fièvre Jaune.*

BIBLIOGRAPHIE

1. JERNE (N. K.) et AVEGNO (P.). — *J. Imm.*, 1956, **76**, 200.
2. TALMAGE (D. W.). — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, **70**, 82.
3. HAUROWITZ (F.), SOWINSKI (R.) et CHENG (H. F.). — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1957, **79**, 1882.
4. BURNET (F. M.) et FENNER (F.). — 2^e éd., McMillan et Co, Ltd., Londres, 1949.
5. BURNET (F. M.), KEOGHT (E. V.) et LUSH (D.). — *Austral. J. Exper. Biol. and M. Sc.*, 1937, **15**, 227.
6. DULBECCO (R.), VOGT (M.) et STRICKLAND (A. G. R.). — *Virology*, 1956, **2**, 162.
7. SVEN GARD. — *Arch. für die Gesamte Virusforschung*, 1957, **7**, 449.
8. PANTHIER (R.), CARTEAUD (A. J. P.) et HUSSON (R. A.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1957, **50**, 282.
9. RAPPAPORT (I.). — *J. of Imm.*, 1957, **78**, 246.
10. FAZEKAS DE ST. GROTH (S.), WATSON (G. S.), REID (A. F.). — *J. of Imm.*, 1958 (à paraître).
11. PANTHIER (R.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1956, **49**, 759.
12. BURRUSS (H. W.) et HARGETT (M. V.). — *Publ. Health Rep.*, 1947, **62**, 940.
13. PANTHIER (R.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1956, **49**, 477.
14. ORG. MOND. SANTÉ. — *Série Rapp. techniques*, 1957, **136**.

NOUVELLE CONTRIBUTION
A L'ÉTUDE DES *SALMONELLA*
DU CENTRE ET DU SUD VIET-NAM.
RECHERCHES CHEZ LES LÉZARDS

Par R. MILLE, L. LE MINOR et M. CAPPONI (*)
avec la collaboration technique de VO-THANH et D. DREAN.

Au cours d'une précédente étude (1) consacrée aux *Salmonella* du Centre Viet-Nam, il était apparu que les viscères et le contenu intestinal de certains grands « lézards » de la côte Est du Viet-Nam hébergeaient occasionnellement des *Salmonella*.

Cette première indication nous a engagés à multiplier en 1956-1957 les captures de ces animaux pour tenter de juger de l'importance réelle de ce réservoir de germes, ces sauriens entrant quelquefois dans la composition des menus vietnamiens et pouvant également jouer un rôle épidémiologique par la dissémination des germes dont ils sont porteurs.

Matériel d'étude.

Les lézards étudiés, *Leiolepis bellina guttata* Cuvier, qui appartiennent à la famille des *Agamidae* (identification par M. J. GUIBÉ, du Muséum d'Histoire Naturelle) sont des reptiles de 30 à 40 cm. de longueur, mesurés de l'orifice buccal à l'extrémité de la queue. Leur dos a une coloration brun verdâtre et il est parsemé de petites taches circulaires orangées. Les couleurs sont beaucoup plus ternes chez les femelles, qui sont elles-mêmes de plus petite taille que les mâles : ceux-ci présentent en plus des flancs tigrés blanc et noir.

Ces animaux qui habitent sur les terrains sablonneux de la côte, y creusent des galeries-terriers dans lesquels on les capture facilement de mars à octobre, soit à l'aide de pièges grossiers, soit en piochant le trajet à partir de l'orifice. De novembre à février ils demeurent enfermés dans leurs repaires et leur capture devient très hasardeuse faute d'indice extérieur permettant de repérer ces gîtes.

Ils se nourrissent habituellement de feuilles, d'insectes ou de vers, de détritus de toutes provenances, matières fécales, voire même de

(*) Séance du 16 avril 1958.



Fig. 1. — *Leilopis* mâle (en haut) et femelle (en bas).

corps en décomposition si l'on tient compte du nombre important d'animaux capturés dans le voisinage de cimetières.

Pendant leur séjour hivernal dans les terriers ils mutilent leur queue au tiers environ de sa longueur et les habitants de la région prétendent que cette pratique répond à un mode d'alimentation saisonnier de ces reptiles.

Technique de recherche.

Autopsie des animaux sacrifiés ou morts : dans chaque lot de captures qui comprenait au moins cent animaux, il y eut toujours de 25 à 30 o/o de décès échelonnés, soit du fait de la captivité prolongée (cinq à six semaines s'écoulant souvent entre les premiers et les derniers examens), soit du fait des traumatismes reçus au moment de la capture ou de l'entassement dans les cages au moment du transport (pour éviter les évasions, il a été souvent nécessaire de déterminer une fracture fermée à la racine de la queue). Aucun des décès enregistrés n'a pu être rapporté à une cause infectieuse se manifestant par des lésions organiques apparentes.

Après ouverture de la cavité thoraco-abdominale, nous avons procédé à un examen macroscopique des viscères : tous les animaux capturés paraissaient en excellent état viscéral, et aucune lésion apparente n'a pu être notée.

Nous avons ensemencé des fragments de foie et des matières fécales en milieu d'enrichissement au tétrathionate de Müller-Kauffmann. Ces prélèvements répartis au début de ce travail dans des tubes séparés, ont été ensuite mélangés dans un seul tube, les isollements obtenus ayant toujours donné des résultats comparables pour l'un ou l'autre des prélèvements chez un même animal, la richesse en germes étant seulement un peu moindre pour les prélèvements de tissu hépatique.

Après 24 heures d'étuve à 37°, nous avons procédé à un isolement sur milieu S. S. coulé en boîte de Petri.

Huit à dix colonies suspectes de chaque boîte ont été repiquées d'une part sur milieu urée-indole, d'autre part sur milieu lactose-glucose-SH₂. Cette orientation du diagnostic biochimique était complétée par la recherche de la lysine-décarboxylase.

Enfin, les études sérologique et biochimique complètes ont été effectuées d'abord à l'Institut Pasteur de Dalat, puis contrôlées au Centre des *Salmonella* de l'Institut Pasteur de Paris.

Résultats et discussion.

Nombre de lézards examinés 609
 Nombre de porteurs de *Salmonella* . . . 242 soit 39,7 o/o

Classification sérologique des <i>Salmonella</i> isolées				
Groupe et dénomination	Antigène somatique	Antigène flagellaire		Nombre de souches isolées
		Phase I	Phase 2	
GROUPE B				
<i>S. San Diego</i>	4, (5), 12	eh	enz 15	17
<i>S. Stanley</i>	4, 5, 12	d	1, 2	1
<i>S. Dalat nov. sp.</i>	4, 12, 27	y	enx	1
GROUPE C 1				
<i>S. Oslo</i>	6, 7	a	enx	24
GROUPE C 2				
<i>S. Newport.</i>	6, 8	eh	1, 2	22
<i>S. Lichtfield</i>	6, 8	lv	1, 2	40
<i>S. Manchester.</i>	6, 8	lv	1, 7	4
<i>S. Fayed</i>	6, 8	lw	1, 2	3
GROUPE G				
<i>S. Poona</i>	13, 22	z	1, 6	36
GROUPE I				
<i>S. Hvittingfoss</i>	16	b	enx	4
<i>S. Welikada</i>	16	lv	1, 7	16
AUTRES GROUPE				
<i>S. Bleadon.</i>	17	(f)gt	—	2
<i>S. Chicago.</i>	28	r	1, 5	45
<i>S. Urbana</i>	30	b	enx	14
<i>S. Adelaide</i>	35	ig	—	16
<i>S. ?</i>	47	z	—	1
<i>S. rough non identifiable</i>				2
Total				248

Il est intéressant de noter que six animaux hébergeaient deux sérotypes de *Salmonella* à la fois : n° 12 : *S. oslo* et *S. urbana* ; n° 20 : *S. adelaide* et *S. welikada* ; n° 213 : *S. lichtfield* et *S. poona* ; n° 319 : *S. newport* et *S. welikada* ; n° 350 : *S. san diego* et *S. poona* ; n° 398 : *S. poona* et *S. chicago*.

Toutes nos souches de *S. san diego* présentaient la particularité de ne pas posséder l'antigène O : 5.

Caractères morphologiques, cultureux et biochimiques.

Les caractères morphologiques, cultureux et biochimiques de toutes les souches sont apparus conformes à ceux décrits classiquement pour les germes du genre *Salmonella*. Nous signalerons simplement que seuls parmi les sérotypes isolés *S. oslo* (24 souches) et *S. welikada* (16 souches) font fermenter l'inositol.

Ces recherches ont donc permis d'isoler 248 souches de *Salmonella* appartenant à 15 sérotypes différents, dont quatre ont été isolées et identifiées antérieurement au Viet-Nam dans des produits pathologiques d'origine humaine : *S. stanley* (2); *S. oslo* (6); *S. newport* (3) et *S. hvittingfoss* (4).

Les onze autres variétés sont d'observation nouvelle au Viet-Nam, huit ayant été déjà isolées ailleurs chez l'homme ou l'enfant et rendues responsables de troubles digestifs d'intensité variable, les trois autres n'ont encore été rencontrées que chez l'animal et en dehors de tout processus pathologique évident :

S. bleadon (tortue), *S. welikada* (reptiles) et *S. dalat* (5) qui constitue une souche antigéniquement originale.

En comparant les résultats obtenus pour chaque lot d'animaux capturés dans les régions voisines (Phantiet, Phanrang et Nha-trang) mais étalées cependant sur une centaine de kilomètres il était apparu quelques différences non dans le taux d'infestation des animaux qui fut toujours compris entre 45 et 66 o/o mais dans la prédominance des variétés antigéniques rencontrées. Cette constatation nous conduisit à examiner un nouveau lot de 189 lézards capturés cette fois-ci non plus au sud du cap Varella mais 200 km. plus au Nord, et des différences surprenantes ont été notées au double point de vue des variétés rencontrées et de leur fréquence ainsi qu'il apparaît dans le tableau suivant.

Pour expliquer une telle différence quantitative, on peut hasarder l'hypothèse d'une relation entre le taux d'infection de ces reptiles par les *Salmonella* et la proximité de leurs gîtes par rapport aux agglomérations humaines et surtout aux points de déversement ou de centralisation de leurs déchets (dépotoirs, égouts, cimetières) ; les dernières captures qui aboutirent aux récoltes les moins riches en *Salmonella* ont été réalisées en effet dans des lieux beaucoup plus isolés que les précédentes des collectivités humaines.

Les résultats obtenus au cours de ces recherches permettent sans doute d'accorder à ces reptiles qui entrent dans la composition des

Région de Nhatrang à Phanthiet au Sud du Cap Varella		Région de Tuy-Hoa à Qui-Nhon au Nord du Cap Varella	
Nombre d'animaux examinés	420	Nombre d'animaux examinés	189
Porteurs de <i>Salmonella</i>	226	Porteurs de <i>Salmonella</i>	15
Taux d'infestation	50,3 0/0	Taux d'infestation	7,8 0/0
<i>S. Chicago</i>	44	<i>S. Oslo</i>	6
<i>S. Lichtfield</i>	38	<i>S. Lichtfield</i>	2
<i>S. Poona</i>	36	<i>S. Bleadon</i>	2
<i>S. Newport</i>	22	<i>S. Chicago</i>	1
<i>S. Oslo</i>	18	<i>S. San Diego</i>	1
<i>S. Welikada</i>	16	<i>S. Adelaide</i>	1
<i>S. Diego</i>	16	<i>S. Stanley</i>	1
<i>S. Adelaide</i>	15	<i>S. 47: z</i>	1
<i>S. Urbana</i>	14	Total	15
<i>S. Hvittingfoss</i>	4		
<i>S. Manchester</i>	4		
<i>S. Fayed</i>	3		
<i>S. Dalat</i>	1		
<i>S. R. non identifiables</i>	2		
Total	233		

menus vietnamiens un rôle occasionnel dans la transmission de salmonelloses ; mais il semble que cette éventualité puisse être considérée comme exceptionnelle en raison de la cuisson à laquelle sont soumis les mets ainsi composés.

Par contre, il serait très intéressant de vérifier par des examens bactériologiques systématiques des déchets animaux et humains (coproculture, bactériologie des eaux d'égout, des boues de rizières, etc.) si ces résultats ne reflètent pas la variété des sérotypes de *Salmonella* rencontrées en pathologie dans cette contrée.

RÉSUMÉ

609 lézards (*Leiolepis belliana guttata*) capturés sur la côte Est du Centre et du Sud Viet-Nam ont été examinés en 1956 et 1957 à l'égard de la flore bactérienne présente dans leurs voies digestives. Près de 40 0/0 de ces animaux hébergeaient des *Salmonella* appartenant à quinze variétés antigéniques parmi lesquelles onze n'avaient pas encore été signalées au Viet-Nam, l'une de celles-ci constituant un sérotype nouveau, *S. dalat*. Cette richesse en *Salmonella* est d'autant plus marquée qu'elle concerne des animaux vivant à une plus grande proximité des agglomérations humaines. Quatre des sérotypes isolés ont déjà pu être incriminés dans la pathologie humaine du Viet-Nam.

Instituts Pasteur de Dalat et de Paris.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) CAPPONI (M.), SUREAU (P.) et LE MINOR (L.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1956, 49, 5, 796-801.
(2) et (3) In *Rapport annuel de l'Institut Pasteur au Viet-Nam*, 1956, 8-9.
(4) TON THAT-TUNG, SUREAU (P.) et NGUYEN VAN-THO. — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1956, 46, 6, 1101.
(5) LE MINOR (L.), MILLE (R.) et CAPPONI. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1957, 92, 4, 555.
(6) CHAMBON (L.) et BRES (P.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1955, 48, 5, 624.

LA PLACE DES ZOONOSES DANS LA PATHOLOGIE
DU SOUDAN FRANÇAIS

Par M. SANKALE, J. LE VIGUELLOUX, A. RIVOALEN et J. MILHADE (*)

Le Soudan français est un pays d'élevage intensif. Son cheptel se chiffre à 10 millions de têtes de bétail environ, dont plus de 6 millions d'ovins et de caprins et 3 millions de bovins. Ce bétail est concentré surtout dans la boucle du Niger et, d'une façon générale dans la région Nord du Soudan. Il vit en contact étroit avec l'homme et la contamination des zoonoses est facile. La dispersion de ce bétail et de ses maladies vers les marchés et territoires côtiers et l'appoint des zoonoses des animaux non domestiques ajoutent à l'importance de cette question.

A. — LES AFFECTIONS VIRALES

1° *La rage* est encore une maladie d'actualité au Soudan où elle est connue depuis longtemps sous le nom de maladie du chien fou (*oulou fato*). Mais les traitements discontinus ou interrompus ne sont pas rares chez l'Africain que déroute la longueur de l'incubation, on observe chaque année 2 à 4 cas de rage humaine.

Le principal foyer est Bamako, l'animal mordeur est le plus souvent le chien bien que des mesures sanitaires permanentes et sévères y soient appliquées.

Aucun accident de vaccination n'est observé parmi plus de 500 sujets vaccinés en 1956 et 1957 (vaccin phéniqué type Fermi fabriqué par l'Institut Pasteur de Paris).

2° *Les névrauxites virales* non poliomyélitiques semblent répandues au Soudan. Le séro-diagnostic pratiqué par le docteur P. LÉPINE

(*) Séance du 16 avril 1958.

à l'I. P. de Paris a identifié rarement le virus ourlien ou varicelleux mais le plus souvent l'examen sérologique reste négatif chez des malades, enfants pour la plupart, qui présentent des signes d'encéphalite avec des troubles moteurs qui rétrocedent généralement en quelques semaines. L'intégrité du liquide céphalo-rachidien ou son altération très discrète est habituelle. Nous pensons qu'il s'agit de névraxites aiguës primitives à virus neurotrope transmises par des arthropodes à partir d'un réservoir de virus animal. Une trentaine de cas sont observés chaque année.

3° *L'ornithose* existe probablement. Nous avons observé deux cas de pneumonie atypique primitive l'un chez un éleveur de peruches et d'oiseaux de volière (S. KOUYATÉ), l'autre chez un propriétaire de « grue couronnée ». Ce dernier avait une réaction de fixation de complément positive avec l'antigène du groupe de l'ornithose-psittacose, lymphogranulomatose vénérienne.

4° *La lymphoréticulose bénigne d'inoculation* a été individualisée au Soudan pour la première fois par V. BRUMPT et F. LE HÉNAND (1). Elle a été retrouvée ensuite, mais les cas sont exceptionnels.

B. — LES RICKETTSIOSES

Elles semblent très répandues au Soudan, beaucoup plus qu'au Sénégal par exemple.

— *Les formes animales pures* sont individualisées par les bergers peulhs sous le nom de « tiéoudé » (qui correspond au heart-water dû à *Rickettsia ruminantium* (2) et de « nofel » (rickettsiose monocyttaire due à *R. bovis*) (3).

— *Les néo-rickettsioses* ont déjà fait l'objet d'études de P. GIROUD et R. PFISTER (4) sous forme de prélèvements en nombre relativement limité chez des sujets sains ou malades. Bovins, ovins et caprins semblent être les réservoirs de virus. Les auteurs en 1955 examinent 52 sérums humains : 19 Européens et 33 Africains dont 10 bergers. Seul l'un des Africains non berger a un test positif vis-à-vis de l'antigène néo-rickettsien. P. ROUSSET (5) parmi les malades hospitalisés en 1955 observe 1 cas chez l'Européen et 2 cas chez l'Africain. Nous en observons plusieurs cas par an, une petite épidémie a sévi en 1957 à la base aérienne de Bamako (F. QUILICHINI). Le polymorphisme du tableau clinique mérite d'être souligné. Le cliché que nous vous présentons est celui d'un Européen offrant un tableau typique de Scrub-typhus (avec escarre et exanthème profus) et dont le séro-diagnostic est positif vis-à-vis de l'antigène néo-rickettsien seulement de P. GIROUD.

— *La fièvre Q* existe au Soudan. PFISTER (4) montre qu'il existe

un réservoir de virus domestique : la séro-agglutination burnétienne est positive 3 fois sur 40 sérums ovins, 2 fois sur 9 sérums caprins et négative chez 21 bovins examinés. Chez l'homme, il trouve 3 cas positifs sur 26 malades européens et 1 cas positif sur 194 sérums d'Africains examinés. ROUSSET (5) a rapporté le premier cas soudanais de fièvre Q. On en rencontre actuellement quelques cas par an.

— *Les fièvres typho-exanthématiques* ont un réservoir de virus murin. La contamination humaine se fait en milieu rural. Elles n'offrent au Soudan aucun caractère particulier.

Les variétés de rickettsioses sont donc nombreuses au Soudan. Elles justifient une cinquantaine d'hospitalisations de juin à décembre chaque année.

C. — LES MALADIES MICROBIENNES

1° *Le charbon bactérien* a été décrit au Soudan depuis 1922 par G. CURASSON (6) à Dar-Salam. P. MORNET (7) a fait une récente mise au point sur l'importance de cette affection dans l'ensemble de la fédération de l'A. O. F. Au Soudan, deux foyers d'élection pour la maladie du bétail et de l'homme sont connus : les champs maudits se trouvent d'une part dans la boucle du Niger, de Ségou à Tombouctou, d'autre part dans la région de Bougouni-Sikasso, située au Sud de la première sur le parcours des troupeaux qui sont vendus en Haute-Volta, Ghana et Côte-d'Ivoire. Ce second foyer est d'installation récente (1952) alors que le premier est en sommeil grâce à la vaccination que connaissent bien et réclament les bergers peulhs.

La contamination humaine se fait le plus souvent par consommation de la viande des animaux morts ou par manipulation des viandes charbonneuses ou par couchage sur les peaux. Enfin, un procédé curieux valut deux procès retentissants : l'inoculation criminelle à partir de cadavres d'animaux à l'aide de petites épines et qui fut adoptée par des sorciers et jeteurs de sort pour montrer que leurs malédictions étaient suivies d'effet.

Les aspects cliniques n'offrent aucune originalité, les pustules malignes sont de loin les plus fréquentes. Le traitement moderne est efficace mais les populations restent fidèles au sérum spécifique associé et le réclament.

2° *Les brucelloses* sont répandues sans que l'on puisse définir exactement leur importance tant dans le bétail que chez l'homme. M. PELTIER (8) a rapporté le premier cas soudanais en 1938 et MORNET (9) a repris récemment le problème des brucelloses en

A. O. F. Le service de l'élevage du Soudan en 1954 a fait une enquête dans l'ensemble du territoire portant sur 2.157 laits testés par la méthode du milk ring test. En moyenne 16,2 o/o des laits examinés sont positifs, les plus forts pourcentages étant ceux de Mopti, Nioro et Ségou, mais le nombre restreint de tests n'autorise pas à une généralisation valable. Nioro semble être le principal foyer soudanais.

Chez l'homme on observe quelques dizaines de cas sporadiques par an et parfois une épidémie, comme à Nioro en 1955 : 17 cas (J.-P. MARTIN). Chaque fois que le germe a pu être identifié, il s'agit de *B. melitensis*.

L'aspect clinique n'offre rien de particulier sinon la fréquence des localisations arthritiques surtout de la hanche dans les formes méconnues de l'autochtone.

3° *La tuberculose* est très répandue au Soudan français aussi bien chez l'homme (atteintes pulmonaires et ostéo-articulaires) que chez l'animal (10). Dans le bétail, la morbidité varie de 0,5 à 5 o/o suivant les régions, le foyer principal étant toujours la boucle du Niger (cercles de Ségou et de Macina).

Nous nous contentons de soulever le problème des interrelations entre les maladies humaine et bovine dans notre Territoire. Il n'est probablement pas négligeable (11).

D. — LES MALADIES PARASITAIRES

1° *Les leishmanioses cutanées* ont deux foyers d'élection : les régions de Nioro et de Ségou. Le réservoir animal du virus est encore inconnu, mais 200 à 400 cas humains sont rapportés chaque année. Le kala-azar n'a jamais été observé.

3° *L'échinococcose* est répandue dans le bétail et les bouchers la connaissent bien. Il faut souligner sa rareté chez l'homme dans un tel pays d'élevage extensif mais elle existe et on en observe 2 à 3 cas par an.

3° *Le téniasis* est très répandu, d'origine bovine le plus souvent. C'est ainsi qu'à l'abattoir de Bamako, en 1953, sur 17.779 bovins abattus, 5,6 o/o sont parasités : 102 bêtes (0,5 o/o) de cysticercose généralisée et 914 (5,1 o/o) de cysticercose localisée. Les tribus maures sont les plus parasitées car elles consomment la viande saignante et considèrent d'ailleurs le ténia comme un brevet de bonne santé qu'il est bon d'avoir avec soi.

4° *D'autres parasitoses* sont à citer : les fièvres récurrentes existent sans doute mais sont beaucoup plus rares qu'au Sénégal ; les distomatoses (*F. gigantea*) fréquentes chez les ovins et caprins n'ont

jamais été vues chez l'homme; comme à Dakar, le chien a été trouvé porteur de leptospires (Z. DERBAL), mais aucun cas humain de leptospirose n'a été identifié et H. BOIRON (12) a récemment attiré l'attention sur les difficultés du diagnostic de certitude, en Afrique Noire.

F. — LES MYCOSES

A côté des très nombreuses mycoses cutanées, nous voulons mentionner 2 cas d'*histoplasmoses* observés au Soudan par P. KERVAN et R. ARÉTAS (13) et pour lesquels les auteurs évoquent la possibilité de réservoir de virus animal.

E. — CONCLUSION

Les zoonoses forment un chapitre original et important de la pathologie humaine au Soudan français. Leur retentissement est non seulement d'ordre démographique mais encore économique.

Leur connaissance est encore parfois rudimentaire mais les importants progrès réalisés dans leur étude durant les quinze dernières années permettent d'espérer pour un avenir assez proche une mise au point satisfaisante de cette question.

(Travail de l'Hôpital du Point G. Bamako,
Soudan français).

BIBLIOGRAPHIE

1. BRUMPT (V.) et LE HÉNAND (F.). — Premier cas de lymphoréticulose bénigne d'inoculation décrit en Afrique Occidentale Française. *Bull. Méd. de l'A. O. F.*, 1954, **11**, 125-128.
2. Malfroy (F.), Girard (H.), Diop (B.) et Bastide (P.). — Une affection nouvelle : le Tiéoudé. *Bull. Serv. Zoot. et Epizoot. A. O. F.*, 1941, **4**.
3. Girard (H.) et Rousselot (R.). — La Rickettsiose bovine à *Rickettsia bovis* au Soudan Français. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1945, **38**, 64-77.
4. Pfister (R.). — Répartition et fréquence des rickettsioses au Soudan, in *Rapport à la Direction de la Santé Publique du Soudan Français*, Bamako, 1955.
5. Rousset (P.). — Quelques réflexions sur la pathologie rencontrée à l'Hôpital du point G, in *Rapport à la Direction de la Santé Publique du Soudan Français*, Bamako, 1955.
6. Curasson (G.). — Traité de pathologie exotique vétérinaire et comparée. Vigot Frères, édit. Paris, 1942, 2^e édition.
7. Mornet (P.). — La fièvre charbonneuse (charbon bactérien) en Afrique Occidentale Française. *Médecine d'Afrique Noire*, 1954, **1**, 3, 1-2.
Bull. Soc. Path. Ex., n° 2, 1958.

8. PELTIER (M.), ARQUIE (E.), FABRE (F.), DURIEUX (C.) et JONCHÈRES (H.). — Brucellose humaine en Afrique Occidentale Française. Isolement d'une souche de *Brucella melitensis*. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1938, **31**, 575-580.
9. MORNET (P.). — Les brucelloses en A. O. F. *Médecine d'Afrique Noire*, 1954, **1**, 4, 1-2.
10. MORNET (P.). — La tuberculose animale en Afrique Occidentale Française. *Médecine d'Afrique Noire*, 1954, **1**, 2, 1-2.
11. BOUR (H.). — Tuberculose ostéo-articulaire et BK bovin. *Rev. du Praticien*, 1956, **6**, III5-III7.
12. BOIRON (H.). — Le problème des leptospiroses en Afrique Occidentale Française. *Médecine d'Afrique Noire*, 1956, **3**, 51, 3-4.
13. KERVAN (P.) et ARETAS (R.). — Deux cas d'histoplasmoses observés au Soudan Français. *Bull. Méd. A. O. F.*, 1946, **3**, 127-133.

Discussion.

R. DESCHIENS. — J'insiste sur l'intérêt de la communication de MM. SANKALE, LE VIGUELLOUX, RIVOALEN et MILHADE relative à la place importante occupée par les zoonoses dans la pathologie infectieuse du Soudan français; ce qui est vrai pour le Soudan l'est aussi pour les centres d'élevage intensif tropicaux. Les contacts relativement étroits en milieu tropical entre l'homme, les animaux domestiques et, éventuellement, les animaux sauvages, sont générateurs de zoonoses virales bactériennes et parasitaires, bien définies et aisément identifiables, comme les rickettsioses et le téniasis, par exemple.

Sur le plan des infestations parasitaires, il existe, à côté des infestations d'origine animale à évolution complète ou régulière, des infestations à évolution abortive entraînant, elles-mêmes, des manifestations pathologiques dont les agents étiologiques sont parfois difficiles à identifier.

On sait que les engagements de certains parasites d'animaux chez l'homme sont capables ou bien de conduire à l'évolution complète du parasite considéré en provoquant une maladie connue (téniasis, maladie hydatique) qui signe facilement son origine, ou bien d'avorter, en ne dépassant pas le stade embryonnaire ou larvaire du cycle parasitaire, mais en déterminant néanmoins un état pathologique, le plus souvent transitoire, dont le diagnostic étiologique est difficile. Cet état d'engagement abortif ou d'« impasse parasitaire » (HARANT) est bien établi dans l'ankylostomose humaine abortive d'origine canine à *Ancylostoma brasiliensis* (dermatite vermineuse rampante), dans la bilharziose abortive humaine provoquée par les Trichobilharzies des oiseaux aquatiques (*T. ocellata*) et dans l'ascaridiose humaine abortive à larva migrans provoquée par l'ascaris du chien, *Toxocara canis*.

Au Soudan français et dans la boucle du Niger, en particulier, cet aspect nosologique est à considérer.

Je rappelle que R. PFISTER et moi-même avons décelé, en 1954, dans le sang de deux aborigènes soudanais, des microfilaires non identifiables aux espèces déjà décrites chez l'homme et pour lesquelles nous avons proposé le nom de *Microfilaria soudanensis*. On peut, avec vraisemblance, faire l'hypothèse que *M. soudanensis* se rattache à l'engagement abortif d'un parasite d'animal chez l'homme, et, par conséquent, à une zoonose.

DIVERSITÉ ET INTERPRÉTATION DES RÉPONSES DES DIFFÉRENTS COMPLEXES [AMIBES-FLORE BACTÉRIENNE] A L'ACTION DE SUBSTANCES ANTIBIOTIQUES

Par LOUIS LAMY et VINCENZO MOLINARI (*)

Nous avons montré, antérieurement et par ailleurs, comment agissent différentes substances antibiotiques sur *Trichomonas vaginalis* et sur *Entamoeba histolytica* en culture.

Rappelons, tout d'abord, qu'une culture ou une souche d'Amibes dysentériques est constituée par un milieu + un complexe [Amibes-Flore bactérienne] où les Amibes sont fortement sous la dépendance de la flore bactérienne. Si cette flore bactérienne est bien déterminée à tel moment donné, quoique constituée d'espèces très difficilement identifiables, elle est pourtant variable dans le temps et d'un individu à l'autre, de telle sorte qu'il est pratiquement impossible de trouver deux souches naturelles identiques. Par contre, cette stabilité s'installe après un certain temps de culture, ce que DOBELL a exprimé en attribuant une véritable formule aux souches sur lesquelles il a expérimenté.

Même si les espèces bactériennes présentes dans une souche de culture déterminée ne sont pas connues avec exactitude, il n'en reste pas moins vrai qu'une telle souche constitue une *unité stable* dans des conditions identiques d'entretien et que la réalisation de cultures indéfinies présente, de ce fait, un très grand intérêt expérimental.

Nous présentons ici, en un tableau, les résultats obtenus en faisant agir 12 antibiotiques classiques : pénicilline, chloramphénicol, chlortétracycline, streptomycine, tétracycline, oxytétracycline, bacitracine, framycétine, spiramycine, néomycine, érythromycine

(*) Séance du 12 mars 1958.

et carbomycine, sur 6 souches d'Amibes dysentériques que nous entretenons au laboratoire depuis des périodes variant de quelques mois à 12 ans et désignées par les lettres : Ma, Lx, Br, Bey, Emp, LB.

Antibio. \ Souches	LB	Emp	Bey	Br	Lx	Ma
Pénicilline . . .	o	o	o	o	o	o
Erythromycine. .	o	o	o	o	o	o
Bacitracine. . .	o	o	o	o	o	o
Carbomycine . . .	o	o	o	o	o	o
Spiramycine . . .	o	o	o	o	o	14
Framycétine . . .	15	(15)	22	19	(17)	17
Tétracycline . . .	o	20	(27)	o	16	20
Oxytétracycline .	o	20	(27)	o	17	20
Chlortétracycline .	o	19	(26)	o	22	17
Néomycine. . . .	20	20	22	20	(25)	21
Streptomycine. .	24	(22)	20	25	(25)	22
Chloramphénicol .	25	26	26	o	31	30

Tableau montrant, par la méthode des disques, l'action de 12 substances antibiotiques sur les flores bactériennes associées à 6 souches d'*Entamoeba histolytica*. Les nombres indiquent, en millimètres, le diamètre des zones d'inhibition. Les nombres entre parenthèses indiquent en plus, qu'une poussée secondaire de quelques colonies a eu lieu après 24 ou 48 heures.

L'examen des réponses de ces 72 tests permet de faire les observations suivantes :

Certains antibiotiques n'ont d'activité sur aucune des flores

totales correspondant aux différentes souches utilisées : pénicilline, carbomycine, érythromycine, bacitracine, par exemple.

D'autres antibiotiques comme la streptomycine et surtout le chloramphénicol ont, en général, une action marquée sur ces flores.

En tout cas, il est rare qu'une souche ne soit pas sensible au moins à une ou plusieurs substances antibiotiques.

D'une manière générale, c'est donc une extrême diversité de réponses aux divers antibiotiques que l'on constate, sur un ensemble de tests assez important.

Si l'on contrôle, maintenant, l'activité de ces antibiotiques sur les populations d'Amibes dysentériques correspondant à ces différentes souches, on constate :

— que les substances sans action sur la flore n'ont aucune action sur les Amibes, c'est-à-dire que la culture n'est pas arrêtée, même par des doses très fortes de ces substances : ex. : pénicilline, carbomycine, etc. ;

— que les substances à action forte sur la flore bactérienne : type streptomycine et chloramphénicol ont une action marquée sur les Amibes. Par exemple, le chloramphénicol, extrêmement actif sur la flore associée à la souche *Lx a*, également, une action très marquée sur les Amibes de cette souche, alors que cette même substance inactive sur la flore associée à la souche *Br* est, également, inactive sur les Amibes de cette souche.

Ces seules remarques suffiraient à faire penser que l'activité d'un antibiotique sur *E. histolytica* est fonction de l'activité de cette substance sur la flore bactérienne associée à la population d'Amibes cultivées, à tel point que nous pouvons dire sur ce tableau quelle combinaison permettra ou empêchera la multiplication des Amibes.

De nombreux auteurs ont invoqué cette idée, sans la prouver, dans l'interprétation de l'activité des substances antibiotiques sur les Amibes dysentériques, mais, ainsi que le rappelait J. SCHNEIDER dans une note récente : « En réalité, étant donné les difficultés d'expérimentation au laboratoire sur l'Amibe isolée de sa flore, il a toujours été difficile de montrer que l'action de ces antibiotiques était véritablement anti-amibienne et qu'ils n'agissaient pas surtout sur la flore microbienne associée, vu ce que l'on sait de leur remarquable activité sur celle-ci. »

C'est ce que nous avons essayé de prouver expérimentalement, d'abord, par une série d'essais sur la flore bactérienne, puis par des expériences rapportées récemment et dont nous voudrions tirer, ici, quelques conclusions pratiques.

Nous avons choisi, dans le tableau que nous présentons, deux souches : *Lx* dont la flore globale est très sensible à l'action du chlo-

ramphénicol et *Br* dont la flore globale est insensible à cet antibiotique.

Nous avons réalisé quatre séries d'expériences que nous résumons ainsi :

1° Culture Lx + 100 µg chloramphénicol.

Résultat : culture d'Amibes négative.

2° Culture Br + 100 µg chloramphénicol.

Résultat : culture d'Amibes positive.

3° Culture Lx + 100 µg chloramphénicol + flore totale Br.

Résultat : culture d'Amibes positive.

4° Culture Lx + 100 µg chloramphénicol + flore Lx traitée et rendue insensible au chloramphénicol.

Résultat : cultures Amibes positives.

Ces quatre séries d'expériences prouvent d'une façon particulièrement nette que l'activité du chloramphénicol sur *E. histolytica* dépend donc de son activité sur la flore bactérienne globale associée, ou, ce qui revient au même, que l'action de l'antibiotique sur les Amibes n'est qu'une action secondaire due à l'action première sur la flore bactérienne. Disons qu'il en est pratiquement de même avec tous les autres antibiotiques actifs sur la flore.

On pourrait même pousser plus loin la discussion et voir s'il s'agit du manque direct de Bactéries ou du fait que l'action bactériostatique ou bactéricide de la substance utilisée n'a pas permis la préparation et la transformation du milieu de culture initial, conditions indispensables à la multiplication des Amibes. Si bien qu'en réalité il pourrait s'agir d'une action au troisième degré :

antibiotique → Bactéries → milieu → Amibes.

CONCLUSIONS PRATIQUES

1° Si l'on compare les résultats donnés dans les publications scientifiques concernant l'action des antibiotiques sur les Amibes dysentériques, on est frappé de constater, non pas leur concordance mais leur diversité : activité forte pour certains auteurs, faible ou, même, nulle pour d'autres. Nous pouvons dire que toutes les substances antibiotiques ont été systématiquement testées au fur et à mesure de leur découverte et qu'il n'en existe, pour ainsi dire, aucune qui n'ait été trouvée active, au moins par quelques auteurs, alors que tous les autres la disent inactive et *vice versa*.

Les expériences que nous venons de relater permettent, à notre avis, d'interpréter et d'expliquer les divergences dans les résultats

obtenus par les différents expérimentateurs. Il s'agit d'une question de souche, c'est-à-dire de composition et de sensibilité de la flore bactérienne plus que d'une question d'antibiotique. Il serait même possible au laboratoire de créer des souches, où d'avance les Amibes seraient ou non sensibles à tel ou tel antibiotique ; il suffirait, pour cela, de réaliser une culture pure mixte avec telle Bactérie très sensible ou insensible à un antibiotique donné, pour constater, ensuite, la grande sensibilité ou insensibilité des Amibes à cette substance.

Les résultats que nous venons d'apporter concernant la concordance de l'action des antibiotiques sur la flore bactérienne et sur les Amibes, montrent toute l'importance et la puissance de l'association qui est naturellement et effectivement celle des Amibes et des Bactéries dans l'intestin. Ceci n'exclut naturellement pas la possibilité d'isoler d'autres substances antibiotiques qui, elles, pourraient avoir une action propre sur les Amibes dysentériques. A ce propos, la *fumagilline* a donné lieu aux U. S. A., en particulier, à une quantité de travaux cliniques et de publications énorme. La plupart de ces travaux concordent pour attribuer à cette substance une activité anti-amibienne propre extrêmement marquée. Nous n'avons jamais pu nous procurer de fumagilline pure mais seulement du « Fumidil B » qui est du bicyclohexylammonium de fumagilline mélangé à une préparation sucrée destinée au traitement prophylactique d'une maladie des Abeilles due à un *Nosema*. Cette substance, en tout cas, ne nous a pas donné de résultats intéressants, peut-être à cause de son association avec des sucres.

2° Avant de conclure à l'action amœbicide de tel antibiotique, il conviendra donc auparavant de s'assurer de son activité éventuelle sur la flore bactérienne associée aux Amibes étudiées et, dans le cas d'une action marquée, voir si l'addition d'une flore insensible, ou rendue insensible par un artifice expérimental, permet encore ou non le développement des Amibes.

3° L'activité des antibiotiques, comme celle des sulfamides, a, naturellement, été aussitôt utilisée pour freiner la multiplication de la flore bactérienne des cultures de Protozoaires. Mais, si ce résultat est spectaculaire quoique temporaire, de nombreux auteurs continuent à entretenir leurs cultures en présence constante d'un ou plusieurs antibiotiques. Il est bien évident que l'utilisation de telles cultures pour des contrôles d'activité chimiothérapiques peut conduire à des erreurs d'interprétation importantes. Cette remarque suffirait déjà à expliquer beaucoup des discordances relevées dans les résultats expérimentaux. Il ne faut donc pas utiliser de souches ayant été additionnées régulièrement ni même temporairement d'une substance antibiotique.

4° Ceci explique également pourquoi des essais pratiques sur des malades ayant déjà été traités antérieurement par antibiothérapie sont susceptibles de donner ensuite des réponses différentes de celles que l'on pouvait attendre, compte tenu des résultats obtenus par d'autres expérimentateurs. C'est, en somme, la contre-épreuve *in vivo* de ce que nous avons dit pour les cultures. Il n'y a donc pas lieu de s'étonner d'un échec de traitement anti-amibien par antibiotique quand le malade a déjà été traité par cette même substance. Tout se passe comme si la résistance acquise par la flore se répercutait sur les Amibes.

5° Ceci explique, également, pourquoi il est beaucoup plus facile d'agir sur des cultures auxquelles on ajoute la substance antibiotique (comme, d'ailleurs, n'importe quelle substance active) dès le départ de la culture (essai correspondant à une *action prophylactique*), c'est-à-dire à un moment où la flore est encore très pauvre, plutôt que dans des cultures qui sont déjà installées depuis 24 ou 48 heures, c'est-à-dire où les Amibes et la flore sont déjà en pleine multiplication (essai correspondant à une *action curative*).

6° Tout ceci montre une fois de plus, mais en s'appuyant sur des preuves expérimentales, le danger qu'il y aurait à remplacer les thérapeutiques classiques par une thérapeutique exclusivement constituée par des antibiotiques, ce qu'ont logiquement préconisé certains auteurs, à la suite des résultats erronés dont nous parlions il y a un instant.

Aussitôt terminée l'action de choc de l'antibiotique, une sélection de Bactéries insensibles (résistants, mutants...) se manifeste et les Amibes, ayant échappé au traitement, reprennent leur évolution (ce qui explique les rechutes observées, dans ce genre de thérapeutique). D'autre part, ainsi que nous le disions précédemment, un malade qui aurait été traité antérieurement par le même antibiotique, pourrait avoir une flore résistante d'emblée capable d'expliquer un échec thérapeutique.

7° Quant à l'association d'un antibiotique à une substance anti-amibienne classique, elle vient tout naturellement à l'esprit et les observations de HARGREAVES, de BLANC et SIGUIER, de SCHNEIDER, etc., ont montré quel intérêt pouvait apporter cette technique.

Cependant, de nombreuses restrictions sont à faire, surtout à la lumière des expériences que nous venons de relater. On pourrait être tenté d'associer un antibiotique puissant, type *chloramphénicol*, ce qui aurait des chances d'entraîner indirectement, comme cela se passe *in vitro*, la disparition des Amibes mais, indépendamment d'une sélection rapide de germes non sensibles, une telle substance entraîne du même coup une destruction tellement importante de la flore bactérienne intestinale que le déséquilibre qui en

résulte peut engendrer des troubles graves. D'où le recours au réensemencement intestinal préconisé, ensuite, pour pallier ces inconvénients ; mais cela ne suffit pas, étant donné que les doses importantes d'antibiotique couramment absorbées suffisent pendant longtemps à empêcher une multiplication normale des germes. On conçoit, par contre, que l'association d'un antibiotique à action limitée et modérée, type *spiramycine*, par exemple, comme l'ont préconisé CHARMOT, DELAHOUSSE, BONAN et coll., SCHNEIDER, RIOU, etc., puisse, au contraire, apporter une contribution favorable au traitement. En effet, c'est l'ensemble du milieu intestinal, des Bactéries et des Amibes qui, simultanément, sont responsables du syndrome pathologique et on comprend qu'une action modérée et sélective sur la flore intestinale puisse constituer un élément favorable dans l'évolution de la maladie, en instituant une association médicamenteuse entre l'anti-amibien et l'anti-bactérien.

8° Disons maintenant que, si toutes nos expériences ont été conduites sur des souches mixtes, c'est-à-dire contenant une flore bactérienne complexe, il semble absolument évident que les mêmes expériences réalisées sur des souches bactériologiquement pures constitueraient un complément expérimental important ; cependant, aussi paradoxal que cela puisse paraître, nous pensons que la réalisation de cultures bactériologiquement pures ne constitue pas le problème essentiel à résoudre, elles permettraient, semble-t-il, de tester plus correctement l'activité anti-amibienne *propre* des substances chimiques et, pourtant, ainsi que nos expériences l'ont montré, si une substance antibiotique telle que le chloramphénicol est inactive sur les Amibes en présence d'une flore bactérienne insensible comme c'est le cas pour notre souche *Br*, et, d'autre part, que cette même substance soit rendue inactive sur les Amibes de la souche *Lx* du seul fait que nous rendions la flore associée insensible à cet antibiotique, on peut penser que cette substance ne pourra logiquement être active ni sur les Amibes *Br* ni sur les Amibes *Lx* en l'absence de toute flore.

Tout ce que nous venons de dire nous montre et nous prouve que le comportement d'une Amibe dysentérique est à considérer en présence de sa flore bactérienne associée. En l'occurrence, c'est la culture mixte, avec sa flore normale, qui se rapproche vraiment le plus du milieu intestinal normal. On ne peut pas concevoir un intestin normal sans une flore bactérienne abondante et complexe, ni une Amibe dysentérique en évolution, éloignée *in vivo* de son contexte bactérien et tous les artifices tendant à rendre une culture bactériologiquement pure ou un intestin stérile, ne doivent être considérés que comme des étapes, importantes certes, voire même capitales dans toutes les études physiologiques, biologiques et thé-

rapeutiques, mais sans oublier, qu'en dernier ressort seule une expérimentation *en présence* de la flore bactérienne associée, sera susceptible de conduire à la solution.

RÉSUMÉ

En étudiant la sensibilité de la flore bactérienne globale de six souches d'*E. histolytica* (isolées de différents malades et cultivées depuis des temps variant de 4 mois à 12 ans), à l'action de 12 antibiotiques classiques, nous avons noté une grande diversité dans les réponses de ces 72 combinaisons : aucune activité de certains antibiotiques, sur aucune des souches testées ; action puissante d'autres substances (streptomycine et chloramphénicol, en particulier) ; chacune des souches testées a, en tout cas, été sensible au moins à une ou plusieurs substances antibiotiques.

Corrélativement, tous les antibiotiques à action forte sur la flore bactérienne ont une activité marquée sur les Amibes associées et *vice versa*.

Partant alors de deux souches d'*E. histolytica*, l'une très sensible à l'action du chloramphénicol (Lx), l'autre insensible (Br), nous avons montré expérimentalement comment on peut être conduit à attribuer à un antibiotique une activité marquée sur les Amibes dysentériques, alors que d'autres expérimentateurs, avec d'autres souches et le même antibiotique auraient obtenu des résultats contraires. Nous démontrons, ainsi, que l'action d'un antibiotique sur les Amibes n'est qu'une action indirecte due à l'action première sur la flore bactérienne et qu'aucun des antibiotiques testés ne possède une activité anti-amibienne vraie.

Pratiquement, nous insistons : sur la nécessité de contrôler l'activité éventuelle de toutes substances antibiotiques sur les Amibes, *en présence* de la flore associée ; sur l'erreur qui consiste à faire des essais, *in vitro*, sur des souches entretenues avec addition continue ou temporaire de substances antibiotiques dans le but de freiner la flore associée ; sur l'erreur que constitue l'abandon des thérapeutiques anti-amibiennes classiques, pour les remplacer par l'emploi d'antibiotiques ; sur le danger des antibiotiques puissants, qui, tout en agissant indirectement sur les Amibes dysentériques, entraînent un tel déséquilibre de la flore bactérienne intestinale qu'il peut en résulter des troubles graves.

*Institut Pasteur,
Service de Parasitologie.*

BIBLIOGRAPHIE

- (1) BRADIN (J. L.) et HANSEN (E. L.). — *Am. J. trop. Med.*, 1950, **30**, 27.
- (2) FELSENFELD (O.), KADISON (E. R.) et ISHIHARA (S. J.). — *Am. J. publ. Hlth.*, 1951, **41**, 1078.
- (3) HRENOFF (A. K.) et NAKAMURA (M.). — *Proc. Soc. exp. Biol.*, 1951, **77**, 162.
- (4) LAMY (L.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1957, **151**, 665.
- (5) LAMY (L.) et MOLINARI (V.). — *Ann. Inst. Pasteur*, séance du 6 mars 1958 (sous presse).
- (6) LYNCH (J. E.), BAMFORTH (B. J.) et GOECKERITZ (D.). — *Antibiot. et Chem.*, 1956, **6**, 330.
- (7) McHARDY (G.), WELCH (G. E.), BROWNE (D. C.), BLUM (J. E.) et McHARDY (R. J.). — *Antibiot. Ann.*, 1954-1955, 863.
- (8) NAKAMURA (M.) et ANDERSON (H. H.). — *J. Parasit.*, 1951, **37**, 421.
- (9) SCHNEIDER (J.), DUPOUX (R.) et MONTEZIN (G.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1957, **50**, 600.
- (10) SENECA (H.) et MURPHY (L.). — *Antibiot. Ann.*, 1953-1954, 570.
- (11) SENECA (H.). — *Antibiot. Ann.*, 1955-1956, 697.
- (12) SPINGARN (C. L.) et EDELMAN (M. H.). — *Am. J. trop. Med.*, 1951, **31**, 206.
- (13) THOMPSON (P. E.), DUNN (M. C.), BAYLES (A.) et REINERTSON (J. W.). — *Am. J. trop. Med.*, 1950, **30**, 203.
- (14) THOMPSON (P. E.), MCCARTHY (D. A.), BAYLES (A.), REINERTSON (J. W.) et COOK (A. R.). — *Antibiot. et Chem.*, 1956, **6**, 337.

RÉSISTANCE AU PALUDISME ET HÉMOGLOBINES ANORMALES (EN PARTICULIER HÉMOGLOBINE E)

Par L. C. BRUMPT et Y. BRUMPT (*)

L'inégalité de comportement des différentes races vis-à-vis de l'infection palustre a été remarquée depuis longtemps. Des comparaisons précises entre les Bantous et les Malais ont été faites par SCHUFFNER et SWELLENGREBEL entre les Moïs et les Annamites par les malariologues français en Indochine.

La plupart des auteurs invoquent une adaptation séculaire au milieu, due à la sélection naturelle et obtenue au prix d'une forte mortalité infantile ; rarement l'accent est mis sur le facteur anthropologique. De nouveaux éléments d'information ont été apportés par l'étude de la drépanocytose ; cette maladie était connue depuis 1910 ; mais c'est surtout depuis la dernière guerre qu'elle a

(*) Séance du 16 avril 1958.

donné lieu à d'innombrables publications ; des progrès remarquables ont été réalisés dans l'étude de cette hémopathie génotypique, liée à la présence d'une hémoglobine particulière, depuis la vulgarisation par PAULING et ITANO (1949) de l'électrophorèse de l'hémoglobine sur papier.

Hémoglobine S et Paludisme.

Des recherches récentes semblent montrer l'action protectrice de la sicklémie contre l'infection palustre. Les différents arguments sont d'ordre statistique, géographique, anthropologique, épidémiologique, clinique, hématologique et expérimental.

Les *statistiques* indiquent que la tare sanguine aurait dû être éliminée en quelques siècles étant donné le caractère léthal de l'état homozygote ou sicklanémie. Or l'importance de l'état hétérozygote ou sicklémie dans certaines populations et sa plus grande fréquence chez les adultes que chez les enfants ne peut s'expliquer que par une supériorité des porteurs d'hémoglobine S par rapport aux sujets normaux. L'endémie palustre et la mortalité infantile par malaria dans ces populations expliquent statistiquement le maintien de la sicklémie aux taux actuels.

La distribution *géographique* de la sicklémie, au moins en Afrique, est superposable à celle du paludisme et sa fréquence est parallèle à l'intensité de l'endémie palustre.

Les populations qui arrivent à se maintenir dans des zones d'hyperendémie palustre appartiennent aux *racés* négroïdes non kamitiques d'Afrique.

Les *épidémiologistes* notent que les indices plasmodiques et surtout spléniques sont moins élevés chez les sicklémiques que chez les sujets normaux.

Les faits cliniques sont confirmés par l'examen *hématologique* montrant une parasitémie moins élevée chez les sicklémiques ce qui entraîne des conséquences immédiates dans le pronostic.

Après inoculation *expérimentale*, les porteurs d'hémoglobine S, bien que réceptifs, font des formes moins graves que les sujets témoins à hémoglobine normale.

Cet avantage sélectif des sicklémiques en zone palustre fut signalé par BEET (1946 et 1947), nettement défini par J. et C. LAMBOTTE LEGRAND, éloquemment défendu par ALLISON (depuis 1954) et confirmé par MACKAY et VIVARELLI (1954) à Dar es Salam, DELIYANIS et TAVLARAKIS (1955) en Grèce, RAPER (1955) en Ouganda et surtout par VANDEPITTE et DELAISSE (1957) au Congo Belge.

Quelques auteurs pourtant n'admettent pas l'existence de cet avantage sélectif comme BEZON (1955) au Togo, EDINGTON (1954), COLBOURNE et EDINGTON (1954) en Côte-de-l'Or, ARCHIBALD et BRUCE CHAWTT (1955-1956) en Nigeria, FOY et ses collaborateurs (1955) au Kenya et enfin BEUTLER, DERN et LARKIN (1955) à propos d'inoculations expérimentales aux Etats-Unis.

Les partisans de la résistance sélective des porteurs d'hémoglobine S l'expliquent non par un refus total par l'hématozoaire de cette hémoglobine, mais par une affinité moindre que pour l'hémoglobine normale A. Une explication différente est fournie par MILLER, Mc NEEL et LIVINGSTONE (1956) : les hématies parasitées par une rosace de *P. falciparum* s'agglutinent entre elles et thromboses les capillaires, ce qui favorise l'anoxie et par conséquent la falciformation. Cette dernière rend plus facile la phagocytose des hématies parasitées. Cette hypothèse est, des plus discutables : il reste à prouver que le phénomène de la falciformation dû à des propriétés physiques particulières de l'hémoglobine S se produit encore sur un stroma vidé de son hémoglobine. Par ailleurs cette explication ne serait applicable qu'à la drépanocytose et non aux autres hémoglobinoses anormales.

Hémoglobine C.

Il sera sans doute très difficile de confirmer l'avantage sélectif de certaines hémoglobinoses à cause de leur rareté relative et aussi de la régression progressive du paludisme. L'hémoglobine C est infiniment moins répandue que l'hémoglobine S, même dans son foyer initial qui paraît être la Guinée. ALLISON pense que ces mutations de l'hémoglobine n'ont pu subsister que si elles constituent pour leurs porteurs un avantage dans le milieu particulier où ils vivent ; en réalité la nature de cet avantage reste à préciser pour l'hémoglobinoïse C beaucoup moins grave que l'hémoglobinoïse S puisque l'homozygotie n'est pas un facteur léthal.

Hémoglobine fœtale.

Cette hémoglobine dont la présence est physiologique chez le nourrisson et pathologique dans la thalassémie, constitue peut-être une protection relative contre l'hématozoaire. Cette hypothèse a été formulée par LEHMANN (1953) et JANSSENS (1955) : ainsi la présence d'hémoglobine fœtale limiterait chez les nourrissons la mortalité par paludisme.

Dans la maladie de Cooley où l'hémoglobine fœtale atteint des

proportions considérables, la malarithérapie a été proposée autrefois par CAMINOPETROS qui avait sans doute remarqué l'évolution bénigne de l'infection et l'apparition de réactions hémopoïétiques favorables. Plus récemment (1957) CHATTERJEE et ses collaborateurs ont inoculé le *P. vivax* à cinq sujets dont deux thalassémiques ; ces derniers ne développèrent aucun symptôme d'infection.

Hémoglobine E.

L'hémoglobinoase E qui est représentée avec une très grande fréquence dans le sud-est asiatique et en particulier dans des pays palustres, devrait constituer un matériel de choix pour étudier la corrélation entre cette hémopathie et le paludisme. La plupart des auteurs y ont pensé et, chez leurs sujets homozygotes E et hétérozygotes AE, ont noté soigneusement les antécédents palustres, au moins cliniques. Même si la preuve parasitologique y était ajoutée, ces constatations ne seraient pas concluantes : en effet nul n'a jamais prétendu qu'une hémoglobine humaine, fût-elle anormale, constituait une protection absolue contre l'hématozoaire. Il ne s'agit que d'un moindre degré d'affinité.

Il serait indispensable d'inoculer expérimentalement les trois espèces d'hématozoaires à des porteurs homozygotes, hétérozygotes et à des témoins normaux. L'intensité des infections devrait être appréciée par des numérations d'hématozoaires.

En attendant, le problème peut être abordé indirectement en démontrant que l'hémoglobine E correspond à une race particulière, que cette race est plus résistante au paludisme, et qu'elle s'est localisée dans les zones d'endémie palustre.

1. *Distribution géographique de l'hémoglobine E.* — Avec P. M. DE TRAVERSE et M. L. COQUELET, nous avons démontré la très grande fréquence de l'hémoglobine E chez les Cambodgiens puisque, sur 1.000 électrophorèses, nous trouvons 32 o/o de porteurs hétérozygotes E et homozygotes AE. Les proportions sont encore très élevées chez les Cambodgiens habitant certains villages du Sud Viet-nam ; elles sont moindres chez les Cambodgiens de Paris, sans doute plus métissés.

Au Cambodge l'hémoglobine E n'existe pas chez les Chinois, les Viet-namiens, les Laotiens et les Malais ; ces derniers doivent être distingués des autres musulmans du Cambodge, les Chams anciens réfugiés du Royaume de Champa et frères de race des Khmers. Or nous trouvons des Chams porteurs hétérozygotes et même homozygotes d'hémoglobine E. Un des points les plus importants de nos recherches a porté sur les populations autochtones désignées, en

général en Indochine par le nom de Moïs. Ni les circonstances, ni les moyens matériels ne nous ont permis de les étudier sur place ; mais certains de ces montagnards venaient à Phnom-Penh se faire traiter pour lèpre. Sur 10 Khas nous avons trouvé 5 hétérozygotes AE et sur 10 Phnongs, 5 hétérozygotes AE, 1 homozygote EE et seulement 4 sujets normaux. Il faut souligner à ce propos combien cette hémoglobinoïdose est bien supportée, même à l'état homozygote. Le seul facteur de gravité est l'association avec le gène thalassémique qui est apporté par le métissage chinois.

En dehors du Cambodge, la fréquence de l'hémoglobine E est moindre. En Thaïlande, les importantes recherches de CHERNOFF, MINNICH et SUPA, N. NAKORN révèlent une fréquence moyenne de 12 o/o, proportion qui augmente nettement dans les provinces voisines de la frontière cambodgienne. Chez les Birmans de Londres, dont certains étaient de race Mon, LEHMANN trouve environ 15 o/o d'hémoglobine E. Au Bengale, CHATTERJEE et ses collaborateurs trouvent parmi 700 sujets non apparentés, une proportion de 3,9 o/o. LEHMANN ne trouve pas d'hémoglobine E chez les tribus aborigènes des Nilgiris où abonde, par contre, l'hémoglobine S. AKSOY, chez un premier groupe de Veddas de Ceylan, trouve 2 o/o ; puis dans certains villages une fréquence beaucoup plus forte. En Indonésie, LIE ENJO LUAN ENG indique une fréquence moyenne de 3,5 o/o dans une première série de 500 électrophorèses ; puis dans sa statistique globale elle précise des proportions variables selon les îles, allant de 3 o/o à Java jusqu'à 17 o/o dans l'île voisine de Madura. Aux Philippines et dans les populations aborigènes de Formose il est très probable qu'existe aussi cette anomalie sanguine. Malgré sa distribution étendue, même en Asie, l'hémoglobine E a ses limites : elle n'a pas été trouvée chez les Sikhs du Penjab qui sont des Européides, ni chez les Népalais qui sont des Mongoloïdes. HORSFALL et LEHMANN n'en ont pas trouvé chez 160 aborigènes du Queensland dont 148 étaient d'origine australienne.

Nos recherches au Cambodge nous ont permis de confirmer l'opinion des ethnologues et philologues que COEDÈS a résumé par cette formule lapidaire : « le Cambodgien est un Phnong hindouisé », alors que les conclusions des anthropologues fondées sur l'anthropométrie et l'étude des groupes sanguins étaient moins formelles.

De plus, la répartition géographique de l'hémoglobine E nous permet d'établir le rapport entre l'hémoglobine E et les races Mon-Khmères. Dès 1907, le R. P. SCHMIDT, à partir de bases philologiques, avait déduit l'existence d'une race austro-asiatique, dotée d'une civilisation et d'une langue particulières. Cette race a

donné naissance à des populations très variables. Parfois il s'agit de tribus montagnardes et forestières vivant de chasse, de cueillette et, à la rigueur, de cultures sur brûlis ; parfois dans les plaines et les vallées, sous l'influence de la culture hindoue, cette race s'est épanouie en donnant les brillantes civilisations birmanes, siamoise, kmère, chame ou javanaise.

2. *La plus grande résistance au paludisme des populations aborigènes.* — Ces considérations ethnologiques et surtout anthropologiques nous étaient indispensables pour situer les arguments en faveur de la résistance sélective des porteurs d'hémoglobine E vis-à-vis du paludisme. En effet depuis longtemps, les malariologues français, en Indochine, ont été frappés par la plus grande résistance des Moïs en comparaison des autres races, en particulier des Viet-namiens. Impressionnés par le contraste entre les Moïs athlétiques et les Annamites malingres, malgré des conditions de vie identiques dans les zones d'endémie palustre, les paludologues ont cherché à donner une base scientifique à cette impression.

Les populations étudiées par DELBOVE sont les Khas des Bolo-ven, les Kohos du Haut Donnai, les Kouys de Kompong Thom, les Stiengs de Tudaumot (Cochinchine). Celles étudiées par FARINAUD et PROST sont les Banharas ou Rhades du Kontum et du Darlac et les Phnongs du Haut Chlong.

Les résultats peuvent être schématisés de la façon suivante :

a) Bien que tous les sujets indistinctement soient impaludés, la répartition qualitative de l'infection est différente suivant la population. Le *P. falciparum* reste le plus fréquent dans les deux groupes. Chez les Annamites *P. malariae* est plus fréquent que *P. vivax*. Chez les Moïs *P. vivax* est plus fréquent que *P. malariae*.

b) Dans l'enfance, la précession de l'indice plasmodique sur l'indice splénique est une règle générale en malariologie ; mais dans l'adolescence, chez les Moïs, les indices s'inversent, les courbes se croisent et, à l'âge adulte, les splénomégalias sont exceptionnelles. C'est vers l'âge de 10 ans que le jeune Moï semble prendre le dessus sur son infection palustre.

Chez les Annamites, l'inversion des indices splénique et plasmodique ne se produit pas ; l'indice splénique continue à monter et les grosses rates se rencontrent fréquemment chez les adultes.

c) En somme dit FARINAUD, l'Annamite ne parvient pas avec l'âge à la guérison anatomique de son affection, c'est-à-dire à la disparition des splénomégalias. Il reste un malade, alors que le Moï se transforme en un porteur tolérant ou inapparent. L'Annamite n'arrive jamais à cet état d'indifférence totale à l'égard du paludisme du Moï des Hauts Plateaux.

A l'époque où furent enregistrés ces faits, les auteurs en ont donné l'interprétation suivante : DELBOVE invoque une sélection naturelle opérant depuis plusieurs générations au prix d'une forte mortalité infantile. FARINAUD et PROST pensent à une résistance acquise héréditairement par la vie en milieu d'endémie. Ces conclusions sont trop modestes à notre avis et doivent être poussées plus loin. La résistance sélective des Moïs est un facteur racial lié très probablement à la présence de l'hémoglobine E, de même que la résistance des races négroïdes porteuses d'hémoglobine S.

3. *Répartition géographique.* — Cette résistance au paludisme a dû jouer un rôle dans l'histoire du peuplement de l'Indochine.

Malgré des conditions de vie défavorables, les populations montagnardes et forestières, encore au stade de l'organisation tribale, ont pu subsister dans les régions hautement palustres, hantées par l'*Anopheles minimus*. Le paludisme a constitué la meilleure protection de ces tribus faiblement organisées contre des peuples entreprenants à forte natalité, cherchant sans cesse de nouveaux espaces vitaux mais confinés jusqu'à l'avènement de la médication antipaludique, aux deltas d'Indochine où sévit seulement l'*Anopheles hyrcanus sinensis* responsable d'une faible endémie malarienne.

CONCLUSIONS

Les observations épidémiologiques des malariologues français en Indochine ont été faites dans des conditions très particulières : Deux groupes raciaux bien distincts ont été observés alors qu'ils étaient soumis, dans des conditions identiques à un paludisme spontané fortement endémique, non traité du fait de l'absence de médicaments, pendant la guerre, donc bien avant l'ère des insecticides domiciliaires. De telles études ont la valeur d'une expérience en regard des procédés actuels de lutte antipaludique, plus systématiques que scientifiques.

Nous rapprochons les conclusions de ces auteurs sur la plus grande résistance au paludisme des populations aborigènes d'Indochine de nos constatations personnelles sur l'extrême fréquence dans cette race de l'hémoglobine E.

BIBLIOGRAPHIE

ARSOI (M.), BIRD (G. W. G.), LEHMAN (H.), MOURANT (A. E.), TEIN (H.) et WICKREMASINGHE (R. L.). — Hemoglobin E in Asia. *J. Physiol.*, 1955, **130**, 3, 56-57.

Bull. Soc. Path. Ex., n° 2, 1958.

- BRUMPT (L. C.). — Les différences raciales de comportement à l'égard des parasitoses. *Semaine des Hôpitaux*, 1952, **28**, 17.
- BRUMPT (L.), DE TRAVERSE (P. M.), BRUMPT (V.) et COQUELET (M. L.). — L'hémoglobine E des Cambodgiens et ses conséquences. *C. R. Séances de l'Acad. des Sc.*, 21 janvier 1957, **244**, 496-499.
- BRUMPT (L. C.), DE TRAVERSE (P. M.) et COQUELET (M. L.). — Interaction entre hémoglobine E et trait thalassémique au Cambodge. *C. R. Soc. de Biol.*, 1956, **150**, 147.
- CHATTERJEE (J. B.), SUSHIELA SWARUP, GHOSH (S. K.) et RAY (R. N.). — Incidence of hemoglobin E and Thalassaemia trait in Bengalees. *Bull. Calc. School. Trop. Med. V.*, 1957, **4**, 159-160.
- DELBOVE (P.). — *Plasmodium malariae* et prémunition antipalustre en Indochine méridionale. *Bull. Soc. de Path. Exot.*, 1948, **41**, 356-358.
- DELBOVE (P.). — Contribution à l'état de prémunition antipalustre des peuplades Moïs du sud Indochinois. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1948, **41**, 419-426.
- DELBOVE (P.) et CAPPONI (M.). — Groupes ethniques et répartition des hématozoaires en Indochine méridionale. *Bull. Soc. de Path. Exot.*, 1948, **41**, 361-364.
- DELBOVE (P.). — Groupes ethniques et répartition des hématozoaires en zone d'hyperendémicité palustre permanente de l'Indochine méridionale. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1948, **41**, 358-361.
- DELBOVE (P.). — Recherche sur l'état de prémunition antipalustre des collectivités annamites importées en zone hyperendémique de Cochinchine. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1948, **41**, 427-433.
- FARINAUD (E.) et PROST (P.). — Recherches sur les modalités de l'impaludation en milieu Moï et en milieu Annamite. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1939, **32**, 762-769.
- FARINAUD (E.) et PROST (P.). — Impaludation et prémunition dans les régions de paludisme endémique de l'Indochine méridionale. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1944, **37**, 92-97. Discussion MM. PONS et GIRARD.
- GRAFF (S. A. E.), IKIN (E. W.), LEHMANN (H.), MOURANT (A. E.), PARKIN (D. M.) et WICKREMasinghe (R. L.). — Hemoglobin E and blood groups in the Veddas. *J. Physiol.*, 1955, **127**, 41.
- HORSFALL (W. R.) et LEHMAN (H.). — Absence of abnormal hemoglobin in Australian aboriginals. *Nature*, 1956, **177**, 41.
- LEHMAN (H.), STORY (P.), THEIN (H.). — Hemoglobin E in Burmese. *Brit. Med. J.*, 1956, 544-547.
- LIE ENJO LUAN ENG. — Hemoglobin E in Indonesia. *Nature*, 1955, **176**, 469.
- SCHUFFNER et SWELLENGREBEL. — Vergleichende untersuchungen ueber malaria immunität in Nederlandisch Indian and Sudafrika. *Zbl. f. Bakt.*, **126**, 1932.
- SUPA NA NAKORN MINNICH (V.) et CHERNOFF (A. I.). — Studies on hemoglobin E in Thailand. *J. Lab. Clin. Med.*, 1956, **47**, 490-498.
- SWELLENGREBEL (N. H.), ANNECKE (S.) et DE MEILLON (B.). — Malaria investigation in some parts of the Transvaal and Zululand. *South Inst. for Med. Res. Johannesburg*, 1931.
- SWELLENGREBEL (N. H.). — *Ann. de la Soc. Belge de Med. Trop.*, 1951, **31**.
- VANDEPITTE (J.) et DELAISSE (J.). — Sicklémie et paludisme. Aperçu du problème et contribution personnelle. *Ann. Soc. Belge. Med. Trop.*, 1957, **36**, 5, 703-735. Bibliographie complète sur ce sujet.

INDICES GAMÉTOCYTIQUES ET GAMÉTOCYTOMÉTRIQUES DANS LA TRANSMISSION ET LA PRÉMUNITION DU PALUDISME

Par A. LACAN (*)

L'étude de la gamétocythémie nous donne non seulement des éléments permettant de localiser le réservoir de virus du Paludisme dans les catégories d'âge, mais encore de connaître le moment où l'immunité commence à se manifester, se traduisant par une limitation de la production des gamétocytes.

Recevant des prélèvements sanguins de l'ensemble de l'Afrique Equatoriale Française, nous avons examiné, dans le but de dénombrer les gamétocytes, les lames nous provenant de régions d'hyperendémicité palustre.

Nos examens ont porté sur des préparations venant de :

Pour le Moyen-Congo :

des districts de : Kinkala, Mayama, Mouyoudzi, Mindouli, Madin-gou, Zanaga.

Pour le Gabon :

du district de : Mouila.

Pour l'Oubangui-Chari :

des districts de Nola, Fort-Crampel, Bouar, Batangafo, M'Baiki.

Pour le Tchad :

des districts de Koumra, Baibokoum, Fort-Archambault, Kelo, Doba.

Dans toutes ces régions, existe un Paludisme hyperendémique avec un indice splénique de 50 à 75 0/0 chez les enfants, cet indice restant relativement élevé chez les adultes. On peut considérer que dans tous ces territoires la transmission a lieu toute l'année, les conditions climatiques étant partout favorables au développement extrinsèque du parasite chez l'anophèle au cours des diverses saisons.

Nous n'avons recherché que les gamétocytes de *Plasmodium falciparum*, ceci pour éviter les risques d'erreur pouvant se produire avec les éléments sexuels des autres espèces plasmodiales. Dans toutes ces régions nous avons, en effet, *Plasmodium falciparum*

(*) Séance du 16 avril 1958.

le plus fréquent, puis *Plasmodium malariae* et très rarement *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale*. Dans nos résultats il s'agit d'indices spécifiques pour le *Plasmodium falciparum*.

Pour la numération des gamétocytes par millimètre cube nous avons adopté la méthode de dénombrement des gamétocytes par rapport au nombre de globules blancs, estimant à 7.000 globules blancs la moyenne trouvée dans un millimètre cube.

En même temps que nous faisons la numération, nous avons distingué le sexe des gamétocytes pour connaître la proportion des gamétocytes femelles par rapport aux gamétocytes mâles.

Nos résultats sont présentés par catégories d'âge de 3 mois en 3 mois chez le nourrisson, d'année en année chez l'enfant jusqu'à 12 ans, considérant l'Africain au-dessus de cet âge comme adulte, du moins du point de vue épidémiologie du Paludisme. La détermination de l'âge nous a été facilitée par le fait que les enquêtes systématiques faites, sont opérées avec les registres de recensement administratif où l'année de la naissance figure le plus souvent pour les enfants.

Nous avons examiné des régions précitées 9.643 préparations qui ont révélé la présence de 891 porteurs de gamétocytes de *Plasmodium falciparum*. Parmi ces porteurs, il y en avait 465 de sexe masculin et 426 de sexe féminin, soit une légère prédominance de porteurs de sexe masculin. Nous avons noté le sexe de 4.620 gamétocytes et avons trouvé 3.516 gamétocytes femelles et 1.104 gamétocytes mâles, soit une proportion de 3 gamétocytes femelles pour un mâle.

Le nombre de gamétocytes dans un millimètre cube a été très variable : depuis 1 gamétocyte jusqu'à 940, chiffre le plus élevé que nous avons trouvé chez un enfant de 2 ans.

Nous donnons ci-après, réunis dans un tableau (Tableau I), les résultats de nos examens.

Le nombre moyen des gamétocytes au millimètre cube a été obtenu en divisant le nombre total des gamétocytes trouvés par le nombre de porteurs de cette catégorie d'âge.

L'indice gamétométrique représente le produit du nombre moyen des gamétocytes par l'indice gamétique.

L'indice de densité gamétocytaire recherché selon la méthode de Bruce-Chwatt est obtenu en multipliant chaque valeur de densité gamétocytaire par le nombre de sujets de la classe correspondante, le total de ces valeurs obtenu étant divisé par le nombre de porteurs de gamétocytes.

L'examen de ce tableau nous montre des variations selon l'âge non seulement dans les indices gamétiques qui ne tiennent compte que de la présence de gamétocytes mais aussi dans les indices

Solution **HEPATOUM**

FOIE — REINS — VESSIE

calme, détoxique

COLIQUES HÉPATIQUES
ET NÉPHRÉTIQUES

à base de plantes sélectionnées et
d'eau minérale du Bassin de Vichy,
captée à la source.

Posologie : par verre à madère

Crises aiguës : 1 verre de 5 en 5'
jusqu'à sédation.

Traitement-cure : 6 flacons

3 flacons à 2 verres par jour

2 " à 4 " "

1 " " "

GASTIASÉ

TROUBLES DIGESTIFS

d'origine gastrique
hépatique
intestinale

Saveur agréable

Comprimés effervescents de 1 gr.
Formule type Bourget, potentialisée
par les ions citrique et Mg

Posologie : 2 à 3 comprimés dans un
demi-verre d'eau avant ou
après les repas.

Cure de décholestérinisation :

2 comprimés chaque matin, 15 jours
par mois.

TRIDIGESTINE DALLOZ

à pancréatine protégée
Brevet n° 1.017.117

HYPOPEPSIE

SÉQUELLES DE GASTRECTOMIE
INSUFFISANCE PANCRÉATIQUE

Dragées — Granulé

Association des enzymes digestifs
essentiels.

Posologie :

Adultes : 2 à 3 dragées ou 1 à 2 cuil-
lères à café pendant ou après les
repas.

Enfants : une demi-dose.

Nourissons : (granulé seulement)
1 à 2 cuillères à café par jour
peut être ajouté au lait ou
aux bouillies.

Spécialités remboursées par la Sécurité Sociale

S. E. Laboratoire HEPATOUM
SAINT-YORRE (Allier)

Bureaux à Paris, 9, Cité du Retiro (8^e)

BILHARZIOSE INTESTINALE.....

BILHARSTAN

Comprimés dosés à 0 g 50 d'oxyde stanneux

ACTIF *PER OS*

TOXICITÉ NULLE

CURATIF

PROPHYLACTIQUE

Adultes : 8 comprimés par jour

Enfants : 1/2 comprimé par jour et par année d'âge

Cures discontinues de 8 jours

Lab. ROBERT & CARRIÈRE, 1, Av. de Villars, PARIS (VII^e)

gamétimétriques et de densité gamétocytaire qui, eux, font intervenir la notion de nombre des gamétocytes.

L'indice gamétique est important dès le 3^e mois. L'immunité acquise transmise par la mère est de courte durée et ne protège qu'imparfaitement le nouveau-né. Nous avons noté un nourrisson d'un mois présentant des gamétocytes de *P. falciparum*. Cet indice de 5 o/o chez l'enfant, de la naissance à trois mois est loin d'être négligeable du point de vue de la transmission.

Après 3 mois, l'indice gamétique augmente encore pour atteindre presque son maximum à 9 mois. Il se maintient en plateau à peu près horizontal jusqu'à la fin de la 5^e année et amorce alors sa décroissance qui est surtout nette après 7 ans. La chute s'accroît encore, et nous arrivons à la fin de l'enfance au chiffre de 2 o/o que nous retrouvons dans toutes nos enquêtes en région d'hypérendémie chez les adolescents et les adultes.

Il semble bien que le principal réservoir de virus du Paludisme se situe chez les enfants de la naissance jusqu'à la 5^e ou 6^e année.

Mais l'observation de l'indice gamétimétrique et de l'indice de densité gamétocytaire nous apporte une autre notion.

Ces deux indices s'accroissent parallèlement à l'indice gamétique de la naissance à la fin de la première année. Ils marquent un temps d'arrêt dans leur ascension pendant la 2^e année et brusquement se produit une chute nette suivie d'une décroissance plus lente mais régulière, jusque vers l'âge adulte.

Il n'y a donc plus parallélisme entre les courbes des indices gamétique et densimétriques après la deuxième année. Elles ne redeviennent sensiblement parallèles qu'à partir de 8 ans.

Il semblerait que le jeune enfant soit désarmé devant l'infection palustre dont il subit les assauts mais que, à la fin de la 2^e année, son organisme ait réagi et que le processus de défense contre le parasite se soit organisé. Sa première manifestation serait la limitation de la production des gamétocytes par l'hématozoaire, une diminution de la faculté gamétocytogénétique du *Plasmodium*.

En effet, nous voyons que jusqu'à 2 ans la moyenne des gamétocytes au millimètre cube atteint les chiffres les plus élevés. C'est également pendant cette période que nous avons le plus grand nombre de porteurs d'éléments sexuels des classes 6, 7, 8 et 9 (15,5 o/o des porteurs se trouvent répartis dans ces classes) alors qu'après 2 ans, nous n'avons que quelques porteurs de la classe 6 et un seul de la classe 7 (soit 3,5 o/o des porteurs dans ces classes aux indices élevés).

Après 7 ans, nous ne voyons plus que des porteurs des classes 2, 3 et 4 et après 10 ans, uniquement des classes 2 et 3 soit porteurs d'un maximum de 20 gamétocytes au millimètre cube.

TABLEAU I. — Indices gamétocytiques et gamétocytométriques en A. E. F.

Catégories d'âge	Nombre d'examiens	Nombre de porteurs de gamétocytes	Nombre moyen de gamétocytes au mm ³	Nombre maximum de gamétocytes au mm ³	Classe de densité gamétocytaire par mm ³										IG	IGS	IDG
					1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
					1 à 5	6 à 10	11 à 20	21 à 40	41 à 80	81 à 160	161 à 320	321 à 640	641 à 1.280	1.280 +			
0-à 3 mois	362	18	27	100		11 22	2 6	3 12	1 5	1 6	1 1				5 0/0	1,35	2,83
3 à 6 mois	243	24	56	300		9 18	3 9	6 24	2 10	3 18	1 7				10 0/0	5,6	3,58
6 à 9 mois	127	19	60	280		9 18	2 6	4 16	2 10	2 12	1 7				15 0/0	9	3,63
9 à 12 mois	573	86	78	640		24 48	24 72	11 44	11 55	7 42	6 42	3 24			15 0/0	11,70	3,80
2 ans	693	113	65	940		39 78	21 63	19 76	14 70	9 54	4 28	2 16	3 27		16 0/0	10,40	3,71
3 ans	762	122	31	180		61 122	23 69	23 92	6 30	8 48	1 7				16 0/0	4,96	3

6 ans	1.027	113	26	100	2	100	87	76	75	12	11	0/0	2,86	3,08
7 ans	937	75	25	150	—	49	21	29	12	2	—	8 0/0	2	2,93
8 ans	848	34	22	60	—	98	63	116	60	12	—	4 0/0	0,880	2,82
9 ans	790	32	18	40	—	18	8	6	—	—	—	4 0/0	0,72	2,62
10 ans	592	24	18	40	—	12	8	4	—	—	—	4 0/0	0,72	2,66
11 ans	402	8	15	20	—	4	4	—	—	—	—	2 0/0	0,30	2,50
12 ans	504	10	15	30	—	5	5	—	—	—	—	2 0/0	0,30	2,50
+ 12 ans	350	7	14	20	—	4	7	—	—	—	—	2 0/0	0,38	2,42

Ces observations nous permettent de conclure que le principal réservoir de virus est plus localisé encore que ne le fait apparaître l'indice gamétique et qu'il se situe surtout de la naissance à la fin de la 2^e année, époque où le processus de prémunition est installé et limite aussi bien les manifestations cliniques de la maladie que le danger de transmission par suite de la diminution des éléments sexuels.

Cliniquement d'ailleurs nous retrouvons dans la maladie palustre ce même phénomène de gravité localisé dans le temps. En effet la perniciosité s'observe principalement entre 3 mois et 2 ans. Elle se situe entre les deux vagues d'immunité : l'immunité acquise transmise par la mère, de courte durée, et la prémunition que le petit enfant acquiert à la suite des infections répétées par l'hématozoaire pendant la première enfance.

Si après deux ans la gamétocytémie est moins intense, la parasitémie demeure tout de même et parfois à un degré assez élevé. Mais comme nous l'avons bien souvent constaté au cours de nos enquêtes malariologiques, cette parasitémie parfois intense, ne se traduit plus par une symptomatologie dramatique. Il s'agit d'enfants vus au cours d'enquêtes systématiques, ne présentant pas de symptômes cliniques de Paludisme aigu, et chez lesquels le laboratoire révèle la présence de nombreux trophozoïtes et même schizontes de *Plasmodium*. Les gamétocytes sont absents ou très rares. Il semblerait donc bien que l'hématozoaire a perdu son pouvoir génétique et si, par suite d'inoculations nouvelles, des sporozoïtes sont introduits dans l'organisme, il paraît exceptionnel que leur développement puisse poursuivre le cycle complet jusqu'à la formation d'éléments sexuels.

De l'étude de cette gamétocytémie nous tirerons une autre notion basée sur le sexe des gamétocytes. Nous avons vu qu'au cours de nos numérations, nous avons trouvé 3 gamétocytes femelles pour un gamétocyte mâle.

Or, l'anophèle, lors de son repas, peut absorber environ un millimètre cube de sang. Ce repas peut se faire sur le même individu en un temps, c'est le repas ininterrompu. Mais il peut se faire sur plusieurs sujets à divers moments : c'est le repas interrompu. Si l'anophèle pique un enfant de 3 mois à 2 ans il a les plus grandes chances même en faisant un repas interrompu et par conséquent inférieur à un millimètre cube d'ingérer une quantité suffisante de gamétocytes pour lui permettre de devenir infectant.

Mais s'il pique un enfant d'âge supérieur à 2 ans, ou un adolescent, ou un adulte, si, en plus, son repas est interrompu ce qui se produit le plus souvent par suite des réactions du grand enfant ou de l'adulte à la piqure du moustique, la quantité de sang absorbée

sera faible et pourra ne pas contenir de gamétocytes ou en contenir un nombre insuffisant. Or nous avons vu que nous trouvions la proportion de 3 gamétocytes femelles pour un gamétocyte mâle. Il se peut donc que la quantité de sang ingérée, pauvre en éléments sexués, ne recèle que des gamétocytes de même sexe, ce qui réduit encore les chances pour l'anophèle de pouvoir héberger un oocyste et de devenir par la suite infectant.

Chez l'enfant de moins de 2 ans, même si la quantité de sang ingérée est réduite, la densité gamétocytaire élevée facilite l'absorption d'éléments sexués de sexe différent qui pourront former l'oocyste d'où dériveront les sporozoïtes infectants.

En conclusion :

1° Le principal réservoir de virus du Paludisme est le petit enfant, de 3 mois à la fin de la 2^e année.

2° La limitation de la production des gamétocytes par l'hématozoaire dès la fin de la 2^e année serait le témoignage de l'installation de la prémunition dès l'âge de 2 ans.

BIBLIOGRAPHIE

- BRUCE-CHWATT (L.). — Evaluation of synthetic anti-malarial drugs in children from a hyperendemic area in West Africa. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1951, **44**, 563-591.
- DUREN (A. N.). — Essai d'étude sur l'importance du Paludisme sur la mortalité au Congo Belge. *Ann. Soc. Belg. Méd. Trop.*, 1951, **31**, 2, 129-147.
- GARNHAM (P. C. C.). — Malaria in the African child. *East. Med. J.*, 1954, **31**, 155-159.
- HENRY (X.). — La Prémunition et les fléchissements de la résistance à l'hématozoaire. *Rev. du paludisme*, juin-juillet 1953, 107, 103-108.
- LACAN (A.). — Indices paludométriques et immunité palustre chez l'enfant africain. *Bull. Soc. Path. exot.*, mars-avril 1957, **50**, 2, 302-308.
- MACDONALD. — The Epidemiology and control of Malaria. Oxford University Press, 1957.
- MORETTI (G.). — Immunité et Paludisme. *Presse Médicale*, 1957, **65**, 73, 1644.
- MORIN (H. G. S.). — La capacité de production des gamètes par l'hématozoaire facteur épidémiologique du paludisme. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1955, **48**, 3, 337-342.
- PARROT (L.) et CATANEI (A.). — Les éléments de mesure du réservoir de virus paludéen. *Arch. I. P. Algérie*, mars 1950, **28**, 71-92.
- SERGEANT (ED. et ET.). — Recherches expérimentales sur l'infection latente et la Prémunition dans le paludisme. *Arch. I. P. Algérie*, mars 1950, **28**, 1-70.
- SERGEANT (ED.). — Définition de l'Immunité et de la Prémunition. *Arch. I. P. Algérie*, décembre 1954, **28**, 4, 429-440.

MYIASÉ CUTANÉE A *HYPODERMA BOVIS*.
EFFETS DE LA CORTICOTHÉRAPIE
SUR L'ÉOSINOPHILIE

Par J. LAPIERRE (*)

Les cas de myiases sous-cutanées à hypoderme, signalés dans la littérature médicale sont relativement rares. Jusqu'en 1946, date à laquelle HARANT et BAUR puis SIGALAS et PAUTRIZEL en ont signalé 5 nouveaux cas en France dans la région du Sud-Ouest, on relevait une dizaine de cas à *Hypoderma lineatum* et un peu plus à *Hypoderma bovis*.

Nous rapportons aujourd'hui une nouvelle observation de myiasé sous-cutanée ambulatoire à *Hypoderma bovis* en Bretagne. Ce cas nous a paru intéressant à signaler étant donné les circonstances qui ont accompagné son diagnostic, mais aussi parce qu'il apporte certaines précisions au problème de l'action des hormones corticotropes sur les éosinophilies parasitaires.

Rappelons brièvement le cycle évolutif larvaire de ces insectes, tel qu'il se passe chez différents mammifères qui en sont les hôtes habituels.

Durant les mois d'été, de juin à septembre, les diptères adultes voltigent autour des bovins qu'ils agacent considérablement et les femelles déposent leurs œufs sur les poils des animaux. Un petit embryon entièrement recouvert d'épines, mesurant environ 1 mm. de long et possédant une forte armature buccale se libère en brisant la coque de l'œuf. Ces larves du 1^{er} stade pénètrent alors dans l'organisme soit par voie sous-cutanée, au niveau des follicules pileux, soit par voie buccale si l'animal se lèche. Elles se déplacent dans le tissu sous-cutané et sont attirées vers la muqueuse œsophagienne où, après mue, elles se transforment en larves de 2^e stade, dépourvues d'épines sauf autour de la bouche et des stigmates postérieurs. Vers décembre, ces larves migratrices, après des trajets complexes et variés, arrivent au contact de la peau qu'elles perforent et après avoir subi une nouvelle mue, se transforment en larves sédentaires de 3^e stade, mesurant de 12 à 15 mm. et déterminant une tumeur furonculaire. Ce sont alors les « Varrons blancs », bien connus des vétérinaires qui, en peu de temps muent une troisième fois (larve de 4^e stade larvaire), et prennent une coloration jaunâtre de plus en plus marquée. Cette larve tombe à terre

(*) Séance du 12 mars 1958.

en mai ou juin, se durcit et donne une pupa dans laquelle se forme la nymphe d'où sortira l'insecte parfait dont l'éclosion aura lieu 3 à 4 semaines plus tard.

Accidentellement, l'homme peut être contaminé par contact avec le pelage d'animaux sur lequel sont venus pondre des femelles adultes d'*Hypoderma*. Le mode d'infestation chez l'homme est le même que chez l'animal, c'est-à-dire par voie buccale ou par voie sous-cutanée.

SIGALAS et PAUTRIZEL insistent sur le fait que si les myiases rampantes localisées à l'épiderme et déterminées par des larves de 1^{er} stade sont relativement fréquentes, il est plus rare d'observer des cas de myiases sous-cutanées ambulatoires et furonculeuses dues à des larves de 2^e et 3^e stade. D'autre part, c'est presque exclusivement chez l'enfant que l'on rencontre les larves de 2^e et 3^e stade déterminant les œdèmes et les furoncles si bien que l'on a pu se demander si certaines « substances métaboliques » existant chez l'enfant ne favoriseraient pas le développement des larves. Aucun cas de myiase provoquée par une larve adulte de 4^e stade n'a jamais été publié et l'impossibilité du développement larvaire complet chez l'homme correspond bien à la notion « d'impasse » soulignée par HARANT.

Sur le plan parasitologique, le cas que nous rapportons présente donc un certain intérêt puisqu'il s'agit d'une femme de 45 ans, originaire du Morbihan qui élimina entre le 12 et le 24 janvier 1956, 5 larves dont une extraite d'une tuméfaction au niveau de la racine du nez, mesurait 12 mm. et fut identifiée par le service vétérinaire départemental comme étant une larve de 3^e stade d'*Hypoderma bovis*.

Si, dans l'ensemble, le diagnostic est généralement facile à établir par l'interrogatoire et l'examen, il peut, avant que l'élimination des larves soit venue le confirmer, poser des problèmes complexes. La relation de l'observation qui va suivre en est un magnifique exemple.

Mme C. ..., 45 ans, entre une première fois dans un service hospitalier du Morbihan le 19 novembre 1955 avec une forte leucocytose à 15.600 ; neutropénie à 37 o/o et éosinophilie importante à 48 o/o. Elle présente par ailleurs des petites nodosités indurées et douloureuses de topographie variable apparaissant, un jour derrière l'angle sous-maxillaire gauche puis disparaissant et 2 jours plus tard se retrouvant au niveau de la face interne du genou gauche puis dans la région dorsale et ne s'accompagnant pas de manifestations prurigineuses. La rate est légèrement augmentée de volume, le foie déborde les fausses côtes, les épreuves hépatiques sont nettement perturbées : Thymol : 40, réaction de Hanger +++ ; Vitesse de sédimentation sanguine : 27-34 ; Urée sanguine : 0,50 ; Hémo-culture négative.

Devant l'importance de l'éosinophilie, une parasitose est envisagée mais non retenue, après examen coprologique et tubage duodénal négatifs (hormis l'existence de quelques œufs de trichocéphales) ; le diagnostic de maladie de Hodgkin est évoqué mais également écarté étant donné le caractère ambulatoire des tuméfactions et l'absence de prurit. Par contre, l'hypothèse d'une leucémie à éosinophiles est retenue après myélogramme montrant « une moelle très chargée en éléments granuleux au stade polynucléaire et métamyélocyte et pauvre en éléments immatures rouges ».

Un traitement à la « delta-cortisone » à raison de 30 mg. par jour est institué le 26 novembre, de préférence à la radiothérapie splénique. Quelques jours plus tard, un examen sanguin donne les résultats suivants :

— Globules rouges : 4.300.000, globules blancs : 17.800.

— Polynucléaires neutrophiles : 54 o/o, polynucléaires éosinophiles : 30 o/o, moyens mononucléaires : 10 o/o, lymphocytes : 6 o/o.

La « delta-cortisone » est continuée à la dose de 25 mg. par jour et le 5 décembre, une nouvelle numération globulaire est pratiquée :

— Globules rouges : 3.980.000, leucocytes : 12.500.

— Poly-neutro : 66 o/o, poly-éosino : 16 o/o, monocytes : 1 o/o, moyens mononucléaires : 7 o/o, lymphocytes : 10 o/o.

La vitesse de sédimentation sanguine a diminué : 15 mm. pour la 1^{re} heure, 25 mm. pour la 2^e heure.

Par ailleurs, une amélioration de l'état général est constatée tandis que la température et les manifestations nodulaires douloureuses disparaissent.

La malade est autorisée à quitter l'hôpital avec le conseil de continuer à prendre de la « delta-cortisone » à dose dégressive jusqu'au retour de la formule à la normale.

Le 12 janvier, la malade élimine de la face interne du genou droit une première larve et entre à nouveau à l'hôpital :

— Hématies : 2.800.000, leucocytes : 11.000.

— Poly-neutro : 75 o/o, poly-éosino : 14 o/o, lymphocytes : 9 o/o, monocytes : 1 o/o.

Le myélogramme est profondément altéré et met en évidence une moelle très hyperplasique.

Dans les 12 jours qui suivent, 4 nouvelles larves sortent successivement au niveau de la racine du nez, du gril costal gauche, de la région sternale, de l'angle costo-lombaire gauche. L'identification de ces larves par le service vétérinaire départemental permet de poser le diagnostic de myiase à *Hypoderma bovis*. La malade sort de l'hôpital ; des hémogrammes doivent être établis toutes les 3 semaines. La « delta-cortisone » est cessée. C'est alors que Mme C..., qui perçoit toujours des migrations larvaires, décide de venir consulter à Paris où nous la voyons le 15 février 1956.

Numération sanguine :

— Hématies : 3.880.000, leucocytes : 11.775.

— Poly-neutro : 30 o/o, poly-éosino : 48 o/o, lymphocytes : 19 o/o, monocytes : 3 o/o.

À l'examen clinique, nous constatons l'existence d'une tuméfaction douloureuse thoracique au niveau de l'espace intercostal gauche II-III, ainsi qu'un œdème de la paupière gauche en voie de régression.

La percussion de la base pulmonaire gauche révèle une matité discrète. Une radiographie de contrôle est demandée qui montre une opacité pleurale. La ponction ramène 2 cm³ d'un liquide louche coagulant rapidement

c'est avec le sourire

que les jeunes enfants absorbent ces comprimés
écrasés ou délayés dans la nourriture usuelle

COMPRIMÉS

NÉMATORAZINE

au sébacate de pipérazine

2, 4 ou 6 comprimés.

2 fois par jour durant 48 heures.



cure-éclair de 48 h. contre Oxyures et Ascaris !

S.S.-A. M. G. Prix Cl. 4 et 2

laboratoire DUBOIS & VINCENT

10, rue Haute des Tanneurs - Amiens (Somme) - Tél. n° 52-06

COGIT

36, Boulevard Saint-Michel — PARIS DANTON 65-37
R. G. 39.111

MICROSCOPES « COGIT »
Mono et Binoculaires

MICROTOMES à congélation

E T U V E S à cultures ; à paraffine

CENTRIFUGEURS à main ou électriques

AUTOCLAVES à gaz ou électriques

« NIGRALUX » du D^r NABONNE pour
recherches des B. K. en fluorescence fond noir

— HÉMOLEUCOMÈTRE « Costil-Flad » —



CORTINE NATURELLE

AMPOULES
"20 g. et 125 g."
DRAGÉES
SUPPOSITOIRES

LAROCHÉ-NAVARRON

63 RUE CHAPTAL
LEVALLOIS - SEINE - PER. 61-55

qui s'avère stérile à l'examen mais qui contient en grande abondance des cellules éosinophiles mononucléées et polynucléées et quelques polynucléaires neutrophiles.

Un test de Thorn pratiqué avec 25 mg. d'A. C. T. H., montre l'irréductibilité de l'éosinophilie.

Le traitement par la « delta-cortisone » est alors repris à la dose de 20 mg. par jour, associé à une thérapeutique antianémique. Une baisse de l'éosinophilie et une augmentation des hématies sont constatées par hémogramme de contrôle le 10 mars 1956.

Numération sanguine :

- Hématies : 4.260.000, leucocytes : 6.800.
- Hémoglobine : 85 o/o, valeur globulaire : 1 o/o.
- Poly-neutro : 36 o/o, poly-éosino : 30 o/o, lympho : 25 o/o, monocytes : 7 o/o.

Nous conseillons à la patiente lors de son retour en Bretagne de faire régulièrement des contrôles sanguins et d'user de la « delta-cortisone » avec modération (10 à 15 mg. par série de 10 jours lorsque les douleurs sont trop accentuées).

Le 15 mai, la malade me donne de ses nouvelles. Elle souffre avec moins d'intensité mais « sent toujours les larves courir dans le corps, lui ronger tous les membres ». Elle continue à prendre la « delta-cortisone » qui la soulage et me transmet les résultats du dernier hémogramme.

Numération sanguine :

- Hématies : 4.470.000, leucocytes : 8.800.
- Hémoglobine : 88 o/o, valeur globulaire : 0,94 o/o.
- Poly-neutro : 69 o/o, poly-éosino : 6 o/o, poly-baso : 0,5 o/o, lymphocytes : 21,5 o/o, monocytes : 3 o/o.

En août-septembre, la malade nous écrit qu'elle ressent des douleurs articulaires surtout au niveau de la cheville droite mais des antécédents rhumatismaux ne permettent pas de rapporter avec certitude ces manifestations à l'étiologie parasitaire que la malade affirme.

Deux hémogrammes pratiqués en fin octobre et fin janvier ont donné les résultats suivants :

27-10-1956 :

- Hématies : 4.660.000, leucocytes : 8.000.
- Hémoglobine : 82 o/o, valeur globulaire : 0,89 o/o.
- Poly-neutro : 56 o/o, poly-éosino : 6 o/o, lymphocytes : 32 o/o, monocytes : 6 o/o.

23-1-1957 :

- Hématies : 3.760.000, leucocytes : 5.400.
- Hémoglobine : 77 o/o, valeur globulaire : 1,03 o/o.
- Poly-neutro : 54 o/o, poly-éosino : 6 o/o, lymphocytes : 32 o/o, monocytes : 8 o/o.

Depuis le mois d'octobre, la malade ne ressent plus aucun symptôme et se considère à juste titre comme guérie.

Les différents hémogrammes pratiqués au cours de l'évolution de cette affection parasitaire, permettent de juger de l'action de la

corticothérapie. A la dose journalière de 25-30 mg., l'éosinophilie initialement égale à 48 o/o, s'est abaissée à 30 o/o, puis à 16 o/o en 11 jours puis est restée au taux de 14 o/o pendant 38 jours jusqu'au moment où la « delta-cortisone » a été cessée. Un mois plus tard l'éosinophilie était remontée à 48 o/o. Un test de Thorn alors pratiqué avec 25 mg. d'A. C. T. H., a montré l'irréductibilité de l'éosinophilie (baisse de 20 o/o du taux des éosinophiles).

La reprise du traitement par la « delta-cortisone » à la dose de 20 mg. par jour, a fait régresser l'éosinophilie, mais jusqu'au taux de 30 o/o seulement. Par contre, la malade a constaté un soulagement considérable des manifestations prurigineuses intolérables.

Il est intéressant de rapprocher ces constatations de celles qu'ont faites différents auteurs qui ont étudié l'action de la corticothérapie et notamment le test de Thorn dans les éosinophilies parasitaires.

GALLIARD, LAPIERRE, LARIVIÈRE et BERDONNEAU (1953), ont constaté dans 24 cas de parasitisme humain par des helminthes divers, une prédominance de l'irréductibilité (62,25 o/o) sur la réductibilité (37,75 o/o) dans les éosinophilies parasitaires traitées par l'A. C. T. H. (Test de Thorn : 25 mg.).

DESCHIENS et MAUZE à la Guadeloupe (1952), DESCHIENS, LAMY et ESTIVAL en A. E. F. (1953), ont noté sous l'influence d'une épreuve par la cortisone à doses réfractées (50 à 100 mg. tous les 2 jours pendant 10 jours), la prédominance de l'irréductibilité d'éosinophilies parasitaires.

Enfin, DESCHIENS et LITALIEN ont montré que lorsque le taux de l'éosinophilie est supérieur à 30 o/o, dans les hyperéosinophilies parasitaires, celles-ci sont le plus souvent irréductibles (70 o/o des cas) par le test de Thorn.

Par ailleurs, de l'analyse des observations recueillies par d'autres auteurs qui ont étudié la labilité ou l'irréductibilité de l'éosinophilie au cours d'infestations parasitaires isolées, il ressort que l'irréductibilité est plus fréquemment constatée surtout si l'on considère que ces contrôles ont été le plus souvent effectués au cours de traitement avec des doses importantes d'hormones.

L'intérêt du cas présent provient du fait que l'hyperéosinophilie (48 o/o) a d'abord cédé à un traitement par la « delta-cortisone » à la dose de 25-30 mg. par jour (chute de l'éosinophilie de l'ordre de 70 o/o en 11 jours), mais que 40 jours plus tard, l'éosinophilie remontée à son taux initial, s'est avérée irréductible par le test de Thorn (25 mg. d'A. C. T. H.) et n'a baissé que de 37,5 o/o lors d'un deuxième traitement par la « delta-cortisone » à la dose de 20 mg. par jour.

Ces modalités réactionnelles différentes du cortex surrénal au cours de deux traitements-épreuves successifs par la « delta-corti-

sone », labilité d'abord puis irréductibilité ensuite, peuvent s'expliquer : soit par l'accoutumance de l'organisme à l'incitation hormonale, soit par une atteinte de l'activité cortico-surrénalienne au cours de l'évolution de la maladie. Si l'on admet cette dernière hypothèse, l'interprétation des réponses du cortex surrénalien à une épreuve hormonale lors des éosinophilies parasitaires, est rendue encore plus délicate, car il est nécessaire de faire intervenir l'ancienneté de l'éosinophilie parasitaire testée.

RÉSUMÉ

Nous rapportons un cas de myiase sous-cutanée ambulatoire à *Hypoderma bovis* en Bretagne chez une femme de 45 ans. Après avoir exposé les circonstances particulières qui ont amené à poser le diagnostic de cette affection, nous étudions les effets de la corticothérapie sur l'éosinophilie de ce cas en particulier. Nous discutons ensuite le problème des réponses du cortex surrénal à l'incitation hormonale (test de Thorn à l'A. C. T. H., traitement-épreuve par des doses réfractées de cortisone ou de « delta-cortisone » échelonnés sur 10 jours) et nous envisageons les causes qui peuvent expliquer la différence des modalités réactionnelles.

*Institut de Parasitologie
de la Faculté de Médecine de Paris
(Directeur : H. GALLIARD).*

BIBLIOGRAPHIE

- DESCHIEUS (R.) et MAUZE (J.). — Action de la cortisone dans l'éosinophilie et dans les éosinophilies parasitaires. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1953, 46, 2, 214-216.
- DESCHIEUS (R.), LAMY (L.) et ESTIVAL (J.). — Action de la cortisone dans l'éosinophilie parasitaire. *Bull. Acad. nat. Méd.*, juin 1953, 137, 306-308.
- DESCHIEUS (R.) et FLOCH (H.). — Incidence de l'A. C. T. H. sur les hyperéosinophilies parasitaires de l'enfant. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1954, 47, 5, 610-696.
- DESCHIEUS (R.) et LITALIEN (F.). — Le test à l'A. C. T. H. dans les éosinophilies parasitaires à taux modéré. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1955, 48, 2, 222-226.
- GALLIARD (H.), LAPIERRE (J.), BERDONNEAU (R.) et LARIVIÈRE (M.). — Effets de l'A. C. T. H. et de la cortisone sur l'évolution de l'éosinophilie dans certaines infestations à helminthes, humaines et expérimentales. *C. R. Acad. Sci.*, 1953, 236, 639-640.
- GALLIARD (H.), LAPIERRE (J.), LARIVIÈRE (M.) et BERDONNEAU (R.). — Test de Thorn à l'A. C. T. H. et autres épreuves de fonctionne-

- ment cortico-surrénal dans des cas d'infestations par les helminthes. *Ann. Parasit.*, 1953, **28**, 372-386.
- HARANT (H.) et BAUR (O.). — Myiase cutanée à *Hypoderma lineatum*. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1946, **39**, 1-2, 422-423.
- SIGALAS (R.) et PAUTRIZEL (R.). — A propos de myiases sous-cutanées humaines à hypoderme. *Revue de zoologie agricole et appliquée*, 47^e année, 1^{er} septembre 1948, 1-6.
- SIGALAS (R.) et PAUTRIZEL (R.). — Sur quatre cas de myiases sous-cutanées à hypoderme chez l'homme. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1948, **41**, 5-6, 380-384.

PRÉSENCE D'ORNITHODORES (ACARIENS ARGASIDÆ) AUX ILES CHESTERFIELD (PACIFIQUE SUD)

Par J. RAGEAU et G. VERVENT (*)

L'Archipel des Chesterfield comprend une douzaine d'îlots madréporiques dont la superficie totale ne dépasse pas mille hectares et qui émergent dans la Mer de Corail, approximativement à égale distance du continent australien et de la Nouvelle-Calédonie, soit à environ 500 km. à l'Ouest-Nord-Ouest de l'extrémité Nord de cette île.

Cet archipel qui appartient à la France est inhabité bien qu'autrefois les navires baleiniers y aient fait escale et qu'une station météorologique automatique y ait été installée à la fin de la deuxième guerre mondiale (1944).

L'exploration des Chesterfield remonte à plus d'un siècle et leur cartographie a été effectuée vers 1879. Cependant leur flore et leur faune n'ont pas été encore étudiées.

L'une des Chesterfield, l'île Longue (Long Island) a été récemment visitée (26 septembre 1957) par notre collègue F. CONIC, Entomologiste agricole de l'Institut Français d'Océanie. Ses coordonnées géographiques sont : 158° 19' et 20' de longitude E., et 19° 52' et 53' de latitude S. Elle possède environ 1.800 m. de longueur sur 60 à 120 m. de largeur, avec une altitude moyenne de 7-8 m. (Cartes I et II).

C'est une bande de terre très étroite, à côtes presque parallèles, à sol sableux corallien et guanifère, couvert d'une végétation basse herbacée et frutescente de plantes littorales halophiles avec quelques cocotiers.

De nombreux oiseaux marins y nidifient, notamment des Frégates et des Fous dont M. CONIC a ramené plusieurs exemplaires vivants à Nouméa.

(*) Séance du 16 avril 1958.

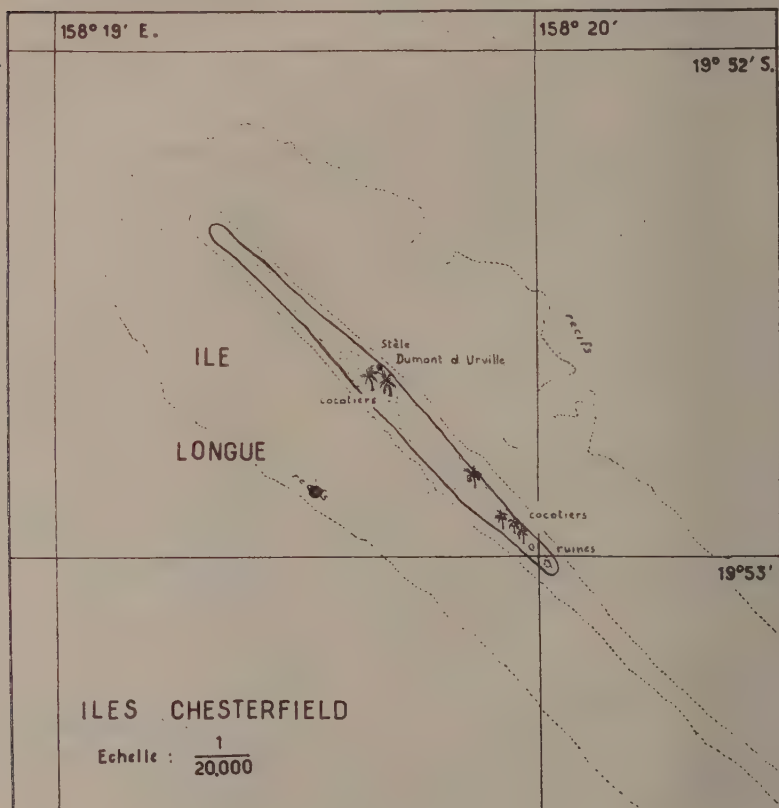
En recherchant des ectoparasites sur un fou (*Sula dactylatra* Lesson), nous avons récolté, outre des mallophages (*Pectinopygus sulæ* Rudow, *Myrsidæ* sp, ?) et des acariens *Analgesoidea*, une nymphe d'ornithodore dans le plumage de l'oiseau mort.



Carte I. — Position des îles Chesterfield dans le Sud-Ouest Pacifique.

Encouragés par cette trouvaille, nous avons cherché soigneusement les *Argasidæ* dans les caisses renfermant la litière de ces fous (*Sula dactylatra* Less. et *Sula sula* L.) et nous avons recueilli un total de 26 ornithodores dont 3 adultes et 23 nymphes. La plupart étaient gorgés et 4 d'entre eux ont mué au bout de quelques jours. Ce lot a été divisé en deux : 12 exemplaires ont été confiés à l'Institut Pasteur de Paris (laboratoire de M. J. COLAS-BELCOUR) pour y être identifiés et mis en élevage ; ils y sont nourris sur

pigeon. Les 14 autres ont été conservés à Nouméa en milieu humide (tube de verre à fond plat de 1 cm. 8 de diamètre et 5 cm. de haut contenant une languette de papier-filtre plissée, et placé lui-même dans un tube Borrel dont le fond est garni de coton hydrophile mouillé) mais sont morts au bout d'une semaine environ.



Carte II. — Ile Longue (Archipel des Chesterfield).

Tous les ornithodores que nous avons examinés nous paraissent appartenir à l'espèce *Ornithodoros capensis* (NEUMANN, 1901), voisine d'*Ornithodoros talaje* (GUÉRIN-MÉNEVILLE, 1845) et qui fut d'ailleurs décrite comme une variété de cet ornithodore américain. Selon NEVEU-LEMAIRE (1938), elle s'en distingue par son camérostome plus étroit et par l'abondance et la longueur des poils sur les pattes.

La répartition géographique des deux espèces est également différente, *capensis* n'étant connu que de l'Ancien Monde (Afrique du Sud, Australie, Guam) alors que *talaje* n'a été signalé que du continent américain (Sud des Etats-Unis, Mexique, Amérique centrale et Sud).

Nous donnerons une description sommaire des exemplaires en provenance des îles Chesterfield (fig. 1-4).

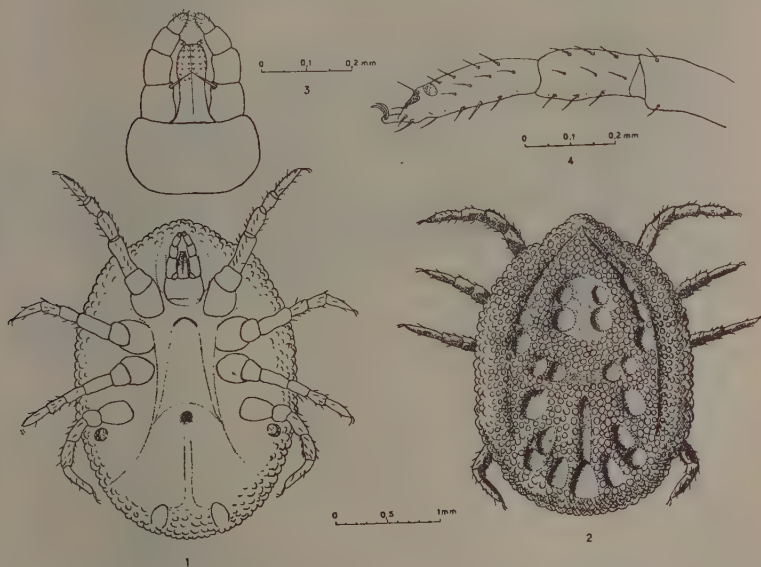


Fig. 1. — *Ornithodoros capensis* (Neumann). Nympe. Iles Chesterfield.
Face ventrale.

Fig. 2. — *Id.* Face dorsale.

Fig. 3. — *Id.* Capitulum.

Fig. 4. — *Id.* Patte I, articles distaux.

Longueur : 5 à 6 mm. ; largeur : 3 à 4 mm. chez l'adulte ; 2 mm. 8 à 3 mm. 5 sur 2 à 25 mm. 2,0 chez la nympe non gorgée.

Coloration jaunâtre sale à brunâtre, devenant gris plombé chez les individus gorgés. Corps à côtés subparallèles, convergeant dans la région antérieure qui devient triangulaire et présente un prolongement en bec obtus ; le bord postérieur est légèrement convexe et à angles latéraux subrectangles arrondis.

Tégument mamillaire, présentant un réseau de granulations hémisphériques contiguës subégales de 0,10 à 0 mm. 15 de dia-

mètre. Dorsum portant des rangées de dépressions subcirculaires disposées latéralement et submédianement (cf. fig. 2). Yeux absents. Périmètres subcirculaires avec un stigmaté en croissant.

Rostre long de 0 mm. 3 en moyenne, enfoncé dans un camérostome de 0 mm. 75 de long sur 0,35 de large, encadré par des bourrelets du tégument. Palpes coniques de 0 mm. 2 de long à articles de taille décroissante, le 4^e étant le plus réduit. L'article basal porte latéralement et distalement sur la face interne un long poil.

Hypostome subcylindrique de 0,15 à 0 mm. 20 de long portant 3 files longitudinales de dents dans sa région apicale (formule de la dentition : 3/3).

Pattes assez longues, les pattes I atteignent 1,5 à 2 mm.; II = 1,2 à 1 mm. 5; III = 1,3 à 1 mm. 5; IV = 1,2 à 1 mm. 5, griffes non comprises. Les coxæ sont arrondies et rapprochées, s'étendant latéralement entre le rostre et l'anus, les articles suivants sont subcylindriques, dépourvus de bosses tarsales, même sur les pattes antérieures dont l'organe de Haller est bien visible. Elles portent des poils assez longs et assez abondants.

BIOLOGIE

Aux îles Chesterfield, *Ornithodoros capensis* se nourrit très vraisemblablement aux dépens d'oiseaux marins car ceux-ci représentent les seuls vertébrés terrestres, à l'exception des tortues marines venant pondre sur les plages et, peut-être, des serpents marins ou, plus exactement, amphibiés (une mue d'ophidien a été trouvée à Ile Longue par F. Коніс). L'observation d'une nymphe d'ornithodore dans le plumage d'un fou et d'une vingtaine d'autres dans la caisse où il vécut après sa capture confirme cette hypothèse.

Comme les autres ornithodores, il ne doit venir sur l'hôte que pour se gorger et s'enterrer ensuite dans le sable des nids. Seul un élevage au laboratoire permettrait de déterminer la durée de son cycle biologique, sa fécondité et sa longévité. Il serait très intéressant d'étudier expérimentalement s'il peut transmettre des borrelioses. Des examens hématologiques pratiqués sur deux frégates des îles Chesterfield ne nous ont pas permis d'observer des spirochètes. Ni les marins qui ont débarqué dans l'île le 26 septembre dernier, ni F. Коніс qui a capturé les oiseaux, ni nous-mêmes qui les avons manipulés et avons passé plus d'une heure à la recherche des ectoparasites n'avons été piqués par ces ornithodores. NEVEU-LEMAIRE (1938, p. 445) signale toutefois que la morsure d'*Ornithodoros capensis* chez l'homme est très douloureuse. HOOGSTRAAL (1954,

THÉRAPEUTIQUE ACIDE DE LA PEAU



LABORATOIRES PORCHER
35, RUE DES BLANCS-MANTEAUX — PARIS-4°

ASTÉROL

“ ROCHE ”

Antifongique inodore et bien toléré

Mycoses des plis

Athlete's foot

Onychomycoses

Pityriasis versicolor

POUDRE

Flacon poudreur de 20 g.

SOLUTION

Flacon de 30 cm³

ONGUENT

Tube de 25 g.

à 5 %

PRODUITS « ROCHE » S. A. 10, RUE CRILLON - PARIS-4°

Ascaridiose — Oxyurose — Trichocéphalose

ALANTONE

Lactone, alantique

Comprimés — Suppositoires (adultes, enfants, bébés)

Pas d'intolérance — Efficace

REMBOURSÉ PAR LA SÉCURITÉ SOCIALE

ECHANTILLON ET LITTÉRATURE SUR DEMANDE

Laboratoires NORGAN

201, rue de Grenelle — PARIS (VII^e)

p. 115) a également observé cet ornithodore sur l'homme dans une île du Lac Nyassa, ainsi que JOYCE (1953) à l'île Tern (Hawaïi). *Ornithodoros capensis* piquerait occasionnellement les poulets, mais ses hôtes principaux sont les oiseaux marins nidifiant dans les îles à guano : pingouins (*Spheniscus*), fous (*Sula*), *Endyp-tula*, etc. On ne lui connaît pas de rôle vecteur naturel.

RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE

Orthodoros capensis possède une très vaste distribution dans l'hémisphère austral, de l'Atlantique Sud au Pacifique Sud en passant par l'Océan Indien. On l'a trouvé surtout dans des îles à guano hébergeant de nombreux oiseaux. Voici, d'après HOOGSTRAAL (1956), les localités où cette espèce a été signalée : îles au large de la Province du Cap (hôtes : pingouins (*Spheniscus demersus*); NEUMANN, 1901); île Sainte-Croix (HEWITT, 1920); îles au large de Sud-Ouest africain (TROMSDORFF, 1914); île Ascension dans l'Atlantique Sud (SPEISER, 1909); Afrique du Sud (BEDFORT, 1934); île dans le lac Nyassa (HOOGSTRAAL, 1954); îles Saint-Paul (expédition du Challenger, NUTTALL et WARBURTON, 1908); archipel du Cargados-Carajos dans l'Océan Indien (NEUMANN, 1907); W.-Australie (hôte : *Eudyp-tula minor* : TAYLOR et MURRAY, 1946); Guam en Micronésie (KOHLS, 1953); Hawaïi, île Tern, French Frigate Shoal (piquant l'homme : JOYCE, 1953). Il est possible qu'*Ornithodoros capensis* se retrouve en Nouvelle-Calédonie ou dans d'autres îles de la Mélanésie et de la Polynésie où il n'a pas encore été recherché.

En résumé, nous signalons l'existence d'*Ornithodoros capensis* (NEUMANN, 1901) aux îles Chesterfield où ces *Argasidæ* ont comme hôtes des oiseaux marins, notamment des fous (*Sula dactylatra* Lesson, *Sula sula* L.).

Cette localisation complète l'aire de distribution déjà très vaste de cet ornithodore et les Chesterfield pourraient constituer un relais lui permettant d'atteindre la Nouvelle-Calédonie et les autres archipels malaisiens.

C'est la première fois qu'un ornithodore est signalé d'un territoire français du Pacifique.

*Laboratoire d'Entomologie médicale
et vétérinaire
de l'Institut Français d'Océanie, Nouméa.*

BIBLIOGRAPHIE

- BEDFORD (G. A. H.). — South African Ticks. Part 1. *Onderstepoort J. Vet. Sci.*, 1934, **2**, 1, 49-99.
- COHIC (F.). — Rapport sur une mission effectuée aux îles Chesterfield en septembre 1957. *Non publié*.
- DUMBLETON (L. J.). — The ticks (Ixodoidea) of the New Zealand Sub region. *Dept. of Sci. Industr. Res.*, Wellington, 1953, 1-35.
- HEWITT (J.). — Notes on the fauna of St. Croix Island. *S. Afr. J. Nat. Hist.*, 1920, **2**, 1, 98-112.
- HOOGSTRAAL (H.). — Noteworthy African Tick records in the British Museum (Natural History) collections. *Proc. ent. Soc. Wash.*, 1954, **56**, 6, 273-279.
- HOOGSTRAAL (H.). — African Ixodoidea. I. Ticks of the Sudan. *Dept. Navy Bur. of Medicine and Surgery*, 1956, 114-115 et 864.
- JOYCE. — Insects records from French Frigates Shoal. *Proc. Hawai. Ent. Soc.*, 1953, **15**, 1, 13.
- KOHL (G. M.). — Notes on the ticks of Guam, with the description of *Amblyomma squamosum* n. sp. (Acarina, Ixodidae). *J. Parasit.*, 1953, **39**, 3, 264-267.
- MAYR (E.). — Birds of the S. W. Pacific. Mac Millan. New York, 1945, 316.
- NEUMANN (L. G.). — Révision de la famille des ixodides. 4^e mémoire. *Mém. Soc. Zool. France*, 1901, **14**, 2-3, 249-372.
- NEUMANN (L. G.). — Note sur les Ixodidae recueillis dans les îles de l'Océan Indien par M. J. STANLEY GARDINER. *Trans. Linn. Soc. Lond. (Zool.)* Ser. 2, 1907, **12**, 2, 193-196.
- NEVEU-LEMAIRE (M.). — Traité d'entomologie médicale et vétérinaire. Vigot, Paris, 1938, 445.
- NUTTALL (G. H. F.) et WARBURTON (C.). — On a new genus of the Ixodoidea together with a description of eleven new species of ticks. *Proc. Cambridge Phil. Soc.*, 1908, **14**, 4, 392-416.
- NUTTALL (G. H. F.), WARBURTON (C.), COOPER (W. F.) et ROBINSON (L. E.). — Ticks. A monograph of the Ixodoidea. Part I. Cambridge Univ. Press., 1908.
- SPEISER (P. G. E.). — Milben (Acarina). *Deutsch. Südpol. Exped.* **10**, Zool., 1909, **2**, 5, 597-603.
- TAYLOR (F. H.) et MURRAY (R. E.). — Spiders, ticks and mites including the species harmful to man in Australia and New Guinea. *Serv. Publ. Dept. Hlth Austr. trop. Div.*, 1946, 6, 275.
- TROMMSDORFF. — Beitrag zur Kenntniss der in Deutsch-SüdWest Afrika vorkommenden Zeckenarten. *Arch. Schiffs. u. Tropenhyg.*, 1914, **18**, 731-747.

**RAPPORT DU COMITÉ D'EXPERTS
DES MALADIES VÉNÉRIENNES ET DES TRÉPONÉMATOSES
(ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ)**

ANNEXE II

**NOMENCLATURE SCIENTIFIQUE INTERNATIONALE
DES LÉSIONS PIANIQUES**

SOMMAIRE

	Pages
1. Introduction	245
2. Nomenclature dermatologique à utiliser pour le pian	246
3. La dénomination de la maladie	248
4. Les périodes de la maladie	248
5. Nomenclature des lésions pianiques	254
6. Références bibliographiques	254
Appendice 1. — Liste des membres du groupe d'étude de l'OMS chargé d'établir une nomenclature scientifique internationale des lésions du pian (1955)	
	257
Appendice 2. — Liste des membres du groupe de travail de la Deuxième Conférence internationale sur la lutte contre le pian	
	258

I. INTRODUCTION

Dans son quatrième rapport, le Comité d'experts des Maladies vénériennes et des Tréponématoses (OMS) a recommandé :

« que l'OMS établisse, par l'intermédiaire d'un groupe d'étude désigné à cet effet, une nomenclature type appropriée pour l'étude clinique et scientifique du pian, et que la classification des lésions, etc., proposée lors du Premier Symposium international de lutte contre le pian à l'intention du personnel auxiliaire des campagnes de lutte, soit utilisée dans l'exécution des programmes antipianiques bénéficiant de l'aide de l'OMS ».

Le présent document traite de la première partie de cette recommandation, où il est question d'une nomenclature scientifique internationale des lésions pianiques.

Un document et un questionnaire accompagnés de 181 photographies de lésions pianiques ont été envoyés en 1955 à un certain nombre de personnes qui s'intéressent à la question. Dix-sept d'entre

elles ont répondu (voir appendice 1, p. 257). La Section des Maladies vénériennes et des Tréponématoses, OMS, Genève, a étudié ces réponses ainsi qu'un certain nombre d'articles médicaux faisant état de la nomenclature du pian. Le document préparé à la suite de cette étude (WHO/VDT/196) a été soumis à un groupe de travail désigné par les participants (voir appendice 2, p. 258) à la Deuxième Conférence internationale sur la lutte contre le pian, tenue à Enugu, du 10 au 24 novembre 1955 ; le présent document est une version révisée du document WHO/VDT/196).

2. NOMENCLATURE DERMATOLOGIQUE A UTILISER POUR LE PIAN

2.1. Plusieurs membres du groupe d'étude correspondant de l'OMS ont recommandé d'utiliser uniquement la terminologie dermatologique de base. Il n'est pas bon, déclare Simons (34), de décrire les lésions d'une maladie en se référant aux lésions d'une autre. Il cite, à titre d'exemple, le terme « pian pintaïde ». On pourrait en donner d'autres tels que lésions pianiques psoriasiformes, lichénoïdes, pityriasiformes, trichophytoïdes et lupoides.

2.2. Nombre de jeunes spécialistes du pian s'intéressent plus aux incidences de cette maladie sur la santé publique qu'aux subtilités de sa nomenclature. On a donc estimé qu'il pourrait être utile, pour éviter des confusions, de dresser la liste des termes types d'une nomenclature dermatologique et de les définir.

2.3. Dans la pratique dermatologique classique (35), (41) on utilise les termes ci-après pour désigner les *lésions dermatologiques élémentaires* :

Macules : Aires circonscrites non saillantes ; seulement visibles, mais non perceptibles à la palpation ; dont la coloration est modifiée, soit par hyperémie (érythème), soit par suite de modifications pigmentaires, soit encore par desquamation ; 5 à 50 mm. de diamètre (maculeuses).

Papules : Petites élevures fermes circonscrites ; plus ou moins persistantes, se résolvant spontanément ; 2 à 5 mm. de diamètre (papuleuses).

Micro-papules : Identiques aux précédentes, mais l'élevure est moindre ; diamètre 2 mm. (micro-papuleuses).

Maculo-papules : Aires plus larges présentant à la fois des éléments maculeux et papuleux ; elles peuvent être soit légèrement saillantes (moins d'un millimètre), soit planes avec des papules (maculo-papuleuses).

Nodules : Elevures plus importantes affectant également les tissus sous-jacents ; diamètre supérieur à 5 mm. (nodulaires).

L'une des lésions caractéristiques du pian est connue habituellement sous le nom de papillome ; pour les besoins de la nomenclature des lésions du pian, on l'a fait figurer ci-après :

Papillomes : Lésions formées de papules confluentes ; diamètre de 5 à 25 mm. ou plus. Ces lésions peuvent être humides ou sèches (papillomateuses).

2.4. Parmi les *marques distinctives* provenant de la *modification des lésions cutanées élémentaires*, il faut citer les suivantes :

Squames ou écailles : Exfoliation sèche furfuracée ou exfoliation en lames de l'épiderme, provenant d'une kératinisation irrégulière (desquamatives ou squameuses).

Erosions : Destruction superficielle irrégulière de l'épiderme n'intéressant pas le chorion (érosives).

Ulcères : Lésions circonscrites caractérisées par une *solution de continuité de l'épiderme et du derme et parfois des tissus sous-cutanés* (ulcérées).

Croûtes : Masses irrégulières d'exsudat sec mêlé à des débris épithéliaux et bactériens (croûteuses).

Hyperkératose : Epaissement de la couche cornée (hyperkératosique).

Fissures : Solution de continuité linéaire intéressant l'épiderme et le derme (fissurées).

Sillons ou crevasses (rhagades) : Fissures plus profondes (crevassees).

Modifications de la pigmentation (dyschromie) : Intensification de la coloration ou décoloration provenant de modifications de la teneur en mélanine (achromiques, sans pigmentation ; hypochromiques, avec diminution de la pigmentation ; hyperchromiques, avec augmentation de la pigmentation).

Cicatrices : Après guérison de lésions ayant entraîné une solution de continuité intéressant l'épiderme et le derme (cicatricielles).

2.5. Quant à leurs *formes*, les lésions peuvent être :

Acuminées, ayant l'aspect d'un cône à sommet aigu ;

Discoïdes ;

Annulaires (circinées) ;

Falciformes (en croissant) ;

Serpigineuses : i) à contours irréguliers souvent arquées ou sinueuses ; ii) rampantes : diffusant en un point, tandis qu'elles cicatrisent en un autre, comme une teigne.

Corymbiformes : disposition circulaire de petites papules autour d'une papule centrale plus grande.

Disséminées : séparées par des surfaces cutanées normales.

Confluentes : convergentes,

En plaques, en placards : agrégation confluyente de lésions.

Ombiliquées : présentant une légère dépression ou cavité au sommet.

Polymorphes : de formes très diverses.

Polycycliques : lésions annulaires qui chevauchent ou se confondent partiellement.

2.6. Répartition des lésions :

Les lésions peuvent être : localisées, agminées ou groupées, diffuses.

La répartition des lésions à la surface du corps ou sur les muqueuses devra être mentionnée.

3. LA DÉNOMINATION DE LA MALADIE

On utilise en général trois noms pour désigner la tréponématose considérée. Ce sont « yaws » (anglais), « pian » (français) et « framboesia » (allemand et hollandais). On recommande de les admettre comme synonymes.

4. LES PÉRIODES DE LA MALADIE

4.1. L'évolution du pian non traité peut être résumée comme suit :

Après une période d'incubation de trois à cinq semaines, une lésion initiale peut apparaître chez un individu réceptif au point d'inoculation (« porte d'entrée ») des tréponèmes. Pendant cette période d'incubation, les tréponèmes se dispersent dans tout l'organisme, où ils se multiplient. Il est impossible de reconnaître l'infection chez les malades pendant la période d'incubation mais ce stade préclinique doit être considéré comme faisant partie intégrante de la période récente de l'infection. Trois à six semaines ou plus après l'apparition de la lésion initiale se manifestent les lésions pianiques récentes caractérisées par des papillomes ou d'autres lésions cutanées récentes. Trois à six mois plus tard, cette éruption cicatrise spontanément. Habituellement, au cours des cinq premières années de l'infection, on verra réapparaître une ou plusieurs fois des lésions pianiques récentes intéressant la peau ou les os, séparées par des périodes de

latence récente, d'une durée variable, sans manifestations cliniques de l'infection. Quelques années plus tard encore (5-10 ans), certains malades pourront présenter des lésions cutanées ou osseuses tardives. Ces lésions peuvent guérir spontanément après quelques mois et récidiver après des périodes plus ou moins longues de latence tardive. Le malade peut guérir spontanément avec le temps.

Parfois, on peut observer des lésions récentes de nombreuses années après les lésions initiales. Il s'agit probablement de réinfections, dont certaines peuvent survenir chez des malades qui ont guéri spontanément. Parfois, on peut voir apparaître des lésions tardives dans les quelques années (trois ans) qui suivent la lésion initiale. Dans le premier cas, on n'aura pas observé antérieurement de lésions tardives et dans le second on ne verra plus apparaître de lésions récentes.

Le traitement peut raccourcir ou prolonger le cours de la maladie, mais il ne modifiera pas l'ordre d'apparition des lésions. Il n'y a aucune preuve certaine que le pian atteigne le système cardiovasculaire, le système nerveux central, les yeux ou qu'il s'agisse *in utero*.

4.2. Il est nécessaire de reconnaître les différentes phases de la maladie, en particulier pour les objectifs épidémiologiques de la lutte contre le pian. Après examen des conventions adoptées en ce qui concerne la classification des périodes de la syphilis, il est recommandé de remplacer la division en périodes « primaire », « secondaire » et « tertiaire » par les termes « récent » et « tardif ». Les lésions récentes comprennent celles que l'on considérerait précédemment comme primaires et secondaires et les lésions tardives comprennent les lésions tertiaires.

Les rapports chronologiques existant entre les lésions récentes et les lésions tardives ne sont pas toujours nets, mais l'étude des observations cliniques et des réinfections expérimentales de l'homme permet de considérer, du point de vue pratique de l'épidémiologiste, que très peu de malades présentent des lésions récentes au-delà des cinq premières années de l'infection ou des lésions tardives avant l'expiration de ce délai.

4.3. Définition des lésions pianiques récentes et tardives.

Les lésions récentes comprennent les lésions qui apparaissent le plus souvent au cours des cinq premières années consécutives à l'infection du malade. L'exsudat de ces lésions, quand elles sont humides, et les lésions elles-mêmes, contiennent un grand nombre de tréponèmes. On rencontre toutefois un certain nombre de lésions récentes qui ne présentent ni perte de la cuticule superficielle, ni

exsudat. En l'absence d'ulcération — qui ne s'observe que dans quelques lésions primaires ou après infection bactérienne surajoutée — la formation de cicatrices est inhabituelle, bien qu'il subsiste parfois un remaniement de la texture et une modification de l'élasticité cutanée.

La lésion cutanée récente la plus caractéristique est le papillome, pianome ou frambœsiome. *Chez un malade donné, toutes les lésions pianiques, qu'elles précèdent ou accompagnent des papillomes, sont des lésions récentes.* Cette règle s'applique aux lésions pianiques de la peau glabre, de la peau des régions palmaires et plantaires, et des muqueuses, des os et des articulations.

Les malades qui ont des lésions papillomateuses humides sont contagieux. Ceux qui présentent d'autres lésions pianiques récentes sont des contagieux en puissance, car il peut apparaître ultérieurement des papillomes humides.

Il existe une phase récente latente au cours de laquelle on n'observe aucune lésion active, bien que le malade réagisse positivement aux tests de sérodiagnostic de la syphilis. Cette phase doit évoluer vers une phase tardive latente avant que n'apparaissent des lésions tardives. On peut considérer que cette transformation se produira environ cinq ans après l'apparition de la lésion initiale, mais, à l'heure actuelle, on ne peut reconnaître cet état avant que les lésions tardives n'apparaissent. La période récente latente peut être fréquemment coupée par des récidives de lésions actives récentes.

Les *lésions tardives* comprennent les lésions qui apparaissent en général au moins cinq ans après l'infection du malade. A moins qu'elles ne soient ulcérées, ces lésions sont sèches. Les tréponèmes sont très rares ou absents.

L'ulcère est l'élément le plus caractéristique de la lésion pianique tardive. De telles lésions peuvent intéresser la peau glabre et les tissus sous-cutanés, les téguments palmaires et plantaires, les muqueuses, les os et les articulations. Dans tous ces cas, la destruction des tissus est fréquente et caractéristique. Après guérison des lésions, on note généralement la persistance de cicatrices ou d'autres modifications durables révélatrices de la destruction tissulaire antérieure. *Chez un malade donné, toutes les lésions pianiques qui accompagnent ou qui suivent l'apparition d'ulcères pianiques tardifs sont des lésions tardives.*

Il existe une période tardive latente qui fait imperceptiblement suite à la phase latente récente, mais qui ne peut être reconnue qu'après cicatrisation des premières lésions tardives. Elle peut être interrompue par des récidives de lésions tardives et cesser par la guérison de l'infection.

BISMU-CÔNES

Engines

L'innocuité absolue du
Succinate de bismuth
(choisi après une longue
expérimentation) autorise
une large posologie,
condition essentielle
d'efficacité

Dans les premières douze heures :
ADULTES et ENFANTS au-dessus
de 5 ans : 2 à 4 BISMU-CÔNES
ENFANTS au dessous de 5 ans :
2 à 4 BISMU-CÔNES ENFANTS
(selon l'âge)

BISMU-CÔNES "FORT"
(adultes) 2 suppositoires
suffisent en général.



LABORATOIRES BOUILLET
7, SQUARE THIERS, PARIS-16°

PALUDISME

QUINOFORME

AMPOULES

COMPRIMÉS

ARSIQUINOFORME

DRAGÉES GLUTINISÉES

LABORATOIRE LACROIX
37, Rue Pajol, PARIS 18°

SPORT ET CLIMAT

Vêtements et Équipements tropicaux

223, Bd Saint-Germain,

LITré 80-99

PARIS-7^e

PROTEINA

Androstanolone - Base

Fixateur de Protéines
sans action hormonale

Amaigrissements - Anorexies - Dénutritions
Tous états dépressifs

Prématurés Nourrissons . 12 à 2 comprimés par jour
Enfants . 2 à 3 comprimés par jour
Adultes . 4 à 6 comprimés par jour

Documentation sur demande : 14, rue de Clichy, Paris-9^e



5. NOMENCLATURE DES LÉSIONS FIANIQUES

Nomenclature internationale proposée	Synonymes d'usage courant	Remarques
PIAN RÉCENT		
LÉSION INITIALE		
i) papillomateuse, i-) ulcéro-papillomateuse.	i) Primary frambœsia. Initial frambœsioma. Chancre pianique. ii) Ulcère post-chancereux.	La lésion initiale débute habituellement sous forme d'une papule.
PIAN CUTANÉ RÉCENT		
<i>Macules.</i>		
<i>Pian maculo-érythémateux.</i>	Roséole pianique.	Transitoire et difficile à observer.
<i>Pian maculo-squaméux.</i>	Furfuraceous macular frambœside. Dipigmented frambœside. Localized snail-track desquamation.	Discoïdes, annulaires, falciformes ou serpigneuses.
<i>Papules</i>		
<i>Pian papuleux simple.</i>		Sur la peau glabre ; peuvent se transformer ou non en papillomes.
<i>Pian papuleux ombiliqué.</i>		Papules hyperkératosiques, à sommet ombiliqué ; généralement observées aux genoux et aux coudes.
<i>Micro-papules.</i>		
<i>Pian micro-papuleux acuminé.</i>	Follicular or folliculopapular frambœside.	Agminées, discoïdes, falciformes ou serpigneuses. Hypochromie apparente pouvant résulter de la desquamation.
<i>Pian micro-papuleux squameux.</i>	Papulo-squamous frambœside. Lichenoid macular frambœside. Keratoid exanthem. Pityriasiform frambœside. Corymbiform frambœside. Furfuraceous frambœside. Pian dartre.	
<i>Maculo-papules.</i>		
<i>Pian maculo-papuleux squameux.</i>	Pityriasiform pianide. Lichenoid pianide.	Discoïdes, annulaires, falciformes ou serpigneuses.
<i>Nodules.</i>		
<i>Pian nodulaire récent.</i>		Lésions cutanées profondes recouvertes par un épiderme normal ; observées le plus souvent à la face antérieure des genoux. Ne se transforment jamais en papillomes.
<i>Papillomes.</i>	Frambœsoma ; pianoma.	Ces lésions sont caractéristiques du pian récent.
<i>Plaques de pian récent.</i>		

Nomenclature internationale proposée	Synonymes d'usage courant	Remarques
<i>Goundou.</i>		Ne se rencontre pas au Brésil et dans l'Asie du Sud-Est. Fréquent en Afrique; existe à Haïti et à la Jamaïque. Le goundou n'est pas universellement reconnu comme étant dû au pian. Il serait nécessaire de faire des études histo-pathologiques supplémentaires.
<i>Adénopathies.</i> <i>Hydarthroses.</i>	Synovitis.	
PIAN RÉCENT LATENT		Au cours des cinq premières années de l'infection.
PIAN TARDIF		
LÉSIONS CUTANÉES DU PIAN TARDIF		
<i>Nodules.</i>		
<i>Pian tardif nodulaire.</i> i) <i>cutané,</i> ii) <i>sous-cutané.</i>	Gummatous framboesides. Gomme pianique.	
<i>Nodules pianiques tardifs ulcérés.</i> i) <i>superficiels, serpigineux, cicatrisant en un point et diffusant ailleurs.</i> ii) <i>plus profonds, discoïdes, plus indolents et moins évolutifs.</i>	Tuberculo-crusted circinate ulcers. Yaws ulcers.	Peuvent aboutir : 1) soit à la formation de cicatrices hypertrophiques (chéloïdes); 2) soit à des contractures; 3) soit à des modifications de la pigmentation.
PLAQUES PAPULEUSES DE PIAN TARDIF	Papulo-erythematous framboesides.	A bords plus ou moins bien délimités. Squameuses, érythémateuses, fréquentes au niveau des mains et des pieds, associées à des modifications palmaires ou plantaires ou encore apparaissant ailleurs, associées à des lésions nodulaires ulcérées.
PIAN TARDIF PALMAIRE ET PLANTAIRE		
<i>Hyperkératose palmaire ou plantaire tardive.</i>	Keratosis palmaris et plantaris. Keratoderma. Hyperkeratosis with trichophytoid characters. 'Ghoul' hand. Pintoid lesions.	Bords mal délimités. Les modifications cutanées gagnent davantage en profondeur. Lésions plus polymorphes et moins typiques. Ont tendance à laisser des cicatrices ou à modifier la texture palmaire ou plantaire et à altérer la pigmentation lors de la cicatrisation (leuco-mélanodermie). Ces lésions peuvent diffuser à la partie latérale de la main ou du pied pour donner des plaques squamo-érythémateuses.

Nomenclature internationale proposée	Synonymes d'usage courant	Remarques
LÉSIONS MUQUEUSES RÉCENTES.		
<i>Pian muqueux maculo-papuleux.</i>		
<i>Papillomes muqueux.</i>		
LÉSIONS RÉCENTES PALMAIRES ET PLANTAIRES		
(Papillomes palmaires ou plantaires).	(Wet crabs, pian guigne).	
<i>Pian récent maculo-érythémato-squameux palmaire ou plantaire.</i>	First type of Baermann. Papulo-squamous palmar or plantar pianides. Squamous plaques; Erythematous Squamous psoriasiform plaques.	Discoides, annulaires, falciformes ou serpigneuses. Superficielles, bien circonscrites, uniformes et caractéristiques, disséminées ou confluentes.
<i>Note.</i> — On peut identifier certaines lésions pianiques hyperkératosiques palmaires et plantaires, récentes et tardives, mais il existe un vaste groupe d'hyperkératoses pianiques pour lesquelles on ne dispose pas de renseignements suffisants pour les différencier. Il est recommandé que des études histo-pathologiques soient entreprises pour permettre une meilleure connaissance de ce groupe de lésions.		
<i>Pian récent hyperkératosique maculeux palmaire ou plantaire.</i>	Hyperkeratosis and trichophytoid pianides. Polymorphic hyperkeratosis. Worm-eaten soles. Keratomas. Keratoderma punctate. Punctate keratosis of palms and soles.	Discoides, annulaires, falciformes ou serpigneuses. Ces lésions ne proviennent jamais de papillomes. Elles peuvent être disséminées ou confluentes. Ni cette sorte de lésion ni les précédentes ne laissent de cicatrices après guérison. On peut les considérer comme des macules profondes sous-jacentes à un épiderme d'épaisseur normale qui s'est hyperkératinisé et qui desquame irrégulièrement, ce qui aboutit à la formation de cratères d'aspects divers. On peut observer l'existence d'un élément papuleux, mais il n'en a pas été tenu compte dans la présente nomenclature.
LÉSIONS PIANIQUES RÉCENTES OSSEUSES		
<i>Périostite récente.</i> <i>Ostéite récente.</i>		Avec ou sans raréfaction osseuse en foyers. Jamais d'ulcération perforant la peau dans toute son épaisseur dans ces lésions pianiques récentes osseuses; en général, retour à la normale.
<i>Ostéo-périostite récente.</i>		La polydactylite est caractéristique du pian récent (<i>Spina ventosa</i> pianique).

Nomenclature internationale proposée	Synonymes d'usage courant	Remarques
LÉSIONS OSSEUSES ET ARTICULAIRES DU PIAN TARDIF + <i>Périostite gommeuse.</i> <i>Périostite hypertrophique.</i> + <i>Ostéite gommeuse.</i> + <i>Ostéopériostite gommeuse.</i> <i>Gangosa.</i> <i>Arthrite.</i> <i>Tibia en lame de sabre.</i> <i>Adénopathie.</i> <i>Hydarthrose.</i> <i>Bursite.</i> AUTRES LÉSIONS DU PIAN TARDIF <i>Nodules juxta-articulaires.</i> PIAN RÉCENT TARDIF	Rhino-pharyngitis mutilans. Synovitis. Lutz-Jeanselme nodules.	L'ulcération, perforant la peau de part en part, peut favoriser une infection secondaire exogène et aboutir ultérieurement à la formation de séquestres. La monodactylite osseuse est caractéristique du pian osseux tardif. + Peut présenter ou non une ulcération qui, partant des lésions osseuses, traverse la peau dans toute son épaisseur. Tous les tibias en lame de sabre ne sont pas nécessairement d'origine pianique. Plus de cinq ans après l'infection.

Notr. — Certains auteurs estiment que les contractures des fléchisseurs des doigts, qui atteignent d'abord le cinquième doigt, sont d'origine pianique. Cette opinion n'est pas généralement admise et il serait nécessaire de procéder à des études supplémentaires.

NOMENCLATURE DES LÉSIONS PIANIQUES

La nomenclature précédente, inspirée, d'une part, sur des réponses des membres du groupe d'étude de l'OMS et des considérations développées à la Deuxième Conférence internationale sur la lutte contre le pian et, d'autre part, sur la terminologie présentée dans la section 2 du présent document, est recommandée pour l'usage international.

6. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. ADAMS (A. R. D.) et MAEGRAITH (B. G.). — *Clinical tropical diseases*, 1953, Oxford, 14^e édition.
2. BAERMANN (G.). — Die spezifischen Veränderungen der Haut der Hände und Füße bei Frambösie, mit einigen allgemeinen Bemerkungen.

- kungen zur Frambösie und ihren Späterscheinungen. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.*, 1911, 15, 333.
3. BOTREAU-ROUSSEL. — *Ostéites pianiques « goundou »*, Paris, 1925.
 4. BOTREAU-ROUSSEL. — *Le pian*. Dans : BOTREAU-ROUSSEL, ASSALI, DEJOU, HUARD, MONTAGNÉ, PALES et ROQUES, *Clinique chirurgicale des pays chauds*, Paris, 1938, 219-276.
 5. CHAMBERS (H. D.). — *Yaws (frambæsia tropica)*, Londres, 1938.
 6. DUBOIS (A.) et BERGHE (L. VAN DEN). — *Les maladies des pays chauds*, Liège, 1947, 329.
 7. FOX (H.). — *Yaws (frambæsia tropica)*. In : BERCOVITZ, Z. T. ed. *Clinical tropical medicine*, New York, 1944, 305-317.
 8. GUIMARÃES (F. N.). — Manifestações boubáticas tardias, semelhandando quadro clinico de pinta terciária. *Mem. Inst. Osw. Cruz*, 1947, 45, 307-334.
 9. GUIMARÃES (F. N.). — Aspectos clinocoevalutivos de la buba (frambesia, pian, yaws) en Baixada Fluminense (Estado de Rio Janeiro, Brasil). *Puerto Rico J. publ. Hlth*, 1950, 26, 1-34.
 10. HACKETT (C. J.). — The clinical course of yaws in Lango, Uganda. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 1946, 40, 206-217.
 11. HACKETT (C. J.). — *Yaws (frambæsia-pian)*. In : SIMONS, R. D. G. P. *Handbook of tropical dermatology and medical mycology*, Amsterdam, 1952, 265-300.
 12. HALLENBERGER (O.). — Die Frambæsia tropica in Kamerun. Ausführungen über die Histopathologie der geschwürigen frambösischen Spatformen und der Rhinopharyngitis mutilans und deren Abgrenzung gegen tertiäre Syphilis. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.*, 1916, 20, 148-183.
 13. HASSELMANN (C. M.). — Yaws and syphilis. Problems, clinical studies and experimental evidence concerning their relationship. *China med. J.*, 1931, 45, 1131.
 14. HASSELMANN (C. M.). — Fundamental facts relative to Frambesia tropica (yaws) and syphilis. *Organization for scientific Research Indonesia-News*, 1951, 3, 156-159.
 15. HERMANS (E. H.). — Frambæsia tropica. *Acta Leidensia*, 1931, 6.
 16. HILL (K. R.), KODIJAT (R.) et SARDADI (M.). — *Atlas of frambæsia. A nomenclature and clinical study of the skin lesions*, Genève (Organisation Mondiale de la Santé : Série de Monographies, n° 5).
 17. JOYEUX (C.) et SICÉ (A.). — *Précis de médecine des pays chauds*, Paris, 14^e édition, 1950, 476.
 18. LOBO (J.). — Aspectos anatomo-clinicos da boubá. Dans : *Anais da VI Reuniao anual dos Dermato-Sifilografos brasileiros*, Cidade do Recife, 1949, 113.
 19. MACKIE (T. T.), HUNTER (G. W.) III et WORTH (C. B.). — *A manual of tropical medicine*, Philadelphie, 2^e édition, 1954, 107.
 20. MANSON-BAHR (P. H.). — *Manson's tropical diseases : a manual of the diseases of warm climates*, Londres, 14^e édition, 1954, 599.
 21. MONTEL (M. L. R.). — Le chancre pianique « Lésion primaire d'inoculation ». *Bull. Soc. Path. exot.*, 1928, 21, 785-790.
 22. MONTEL (M. L. R.). — Contribution à l'histo-pathologie de la lésion primaire d'inoculation et des lésions secondaires du pian. Chancre pianique. Pianides. Pianomes. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1944, 37, 71-84.

23. MONTEL (M. L. R.). — Les accidents secondaires cutanés du pian ; roséole, pianides, pianomes. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1944, **37**, 137-145.
24. MONTEL (M. L. R.). — Le pian tertiaire maladie sociale (en Indochine). *Bull. Soc. Path. exot.*, 1949, **42**, 210-215.
25. MONTEL (M. L. R.). — Le chancre pianique. Lésion primaire d'inoculation. *Sem. Hôp. Paris*, 1951, **27**, 453-461.
26. MONTEL (M. L. R.). — A propos d'une monographie publiée par l'OMS et intitulée *Atlas of Frambæsi*. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1954, **47**, 105-107.
27. NAPIER (L. E.). — *Yaws and associated diseases*. In : *The principles and practice of tropical medicine*, New-York, 1946, 523-537.
28. NAPIER (L. E.). — *Yaws*. In : *British encyclopaedia of medical practice*, 2^e édition, vol. 12, Londres, 1953, 709-728.
29. PLEHN (A.) et MENSE (K. Jr.). — *Konstitutionelle Krankheiten. Ploypapilloma tropicum (frambæsia)* In : Mense, C. ed. *Handbuch der Tropenkrankheiten*, 2, 3^e édition, 1924, 616-636.
30. ROGERS (L.) et MEGAN (J. W. D.). — *Tropical Medicine*, 6^e édition, Londres, 1952, 339.
31. SAUNDERS (G. M.). — *Yaws : Frambæsia tropica*, Oxford University Press, Inc. Chapitre 29, 1951.
32. SCHÖBEL (O.). — Experimental yaws in Philippine monkeys and a critical consideration of our knowledge concerning Frambæsia tropica in the light of recent experimental evidence. *Philipp. J. Sci.*, 1928, **35**, 209-349.
33. SCHÖBEL (O.) et HASSELMANN (C. M.). — Ueber Beziehungen zwischen Frambæsie und Syphilis. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* (complément), 1932, **36**, 104-140.
34. SIMONS (R. D. G. P.). — *Handbook of tropical dermatology and medical mycology*, Amsterdam, 1952, 12.
35. SEQUEIRA (J. H.), INGRAM (J. T.) et BRAIN (R. T.). — *Diseases of the skin*. Londres, 5^e édition, 1947, 23.
36. SHATTUCK (G. C.). — *Yaws*. In : *Diseases of the tropics*, New York, 1951, 200-222.
37. SHELDON (A. J.). — *Clinical tropical medicine* (GRADWOHL, R. B. H., SOTO, L. B. et FELSENFELD, O.), Saint-Louis, 1951, 269.
38. SPITTEL (R. L.). — *Frambæsia tropica (Parangi of Ceylon)*, Londres, 1923.
39. STANNUS (H. S.). — *Yaws*. In : *British encyclopaedia of medical practice*, 1939, **12**, 631-659.
40. STRONG (R. P.). — *Yaws or frambæsia*. In : *Stitt's diagnosis, prevention and treatment of tropical diseases*, Philadelphie, 7^e édition, 1944, **1**, 392.
41. SUTTON (R. L.) et SUTTON (R. L.). — *Handbook of diseases of the skin*, Saint-Louis, 1949, 32.
42. VAN NITSEN (R.). — *Le pian (Mémoires de l'Institut Royal Colonial Belge, section des Sciences naturelles et médicales, Mémoires, 1944, 13, fasc. 1)*.
43. VAUCEL (M.). — *Médecine tropicale*, Paris, 1954, **1**, 892.
44. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, COMITÉ D'EXPERTS DES MALADIES VÉNÉRIENNES ET DES TRÉPONÉMATOSES. — *Org. mond. Santé, Sér. Rapp. techn.*, 1953, **63**, 34.

APPENDICE I

LISTE DES MEMBRES DU GROUPE D'ÉTUDE DE L'OMS
CHARGÉ D'ÉTABLIR UNE NOMENCLATURE SCIENTIFIQUE INTERNATIONALE
DES LÉSIONS DU PIAN (1955)

Docteur J. A. CARMAN, P. O. Box 1632, Nairobi, Kenya.

Docteur A. H. CRUZ, Programme de lutte contre les tréponématoses.
Département de la Santé, Manille, Philippines.

Docteur F. S. DA CRUZ FERREIRA, Conseiller médical principal de l'OMS
pour le programme de lutte contre le pian dans la Nigeria. Bureau régional
de l'OMS pour l'Afrique, Afrique-Equatoriale française.

Docteur E. I. GRIN, Directeur, Centralni Kozno-Venerieni Dispanzer
Ministère de la Santé, Sarajevo, Yougoslavie.

Docteur F. NERY GUIMARÃES, Instituto Oswaldo Cruz, Caixa Postal 926.
Rio de Janeiro, Brésil.

Professeur C. M. HASSELMANN, Hartmannstrasse, 14, Erlangen, Alle-
magne.

Docteur E. H. HERMANS, Directeur du Centre Sanitaire maritime
Rotterdam, Président de l'Union internationale contre les Maladies véné-
riennes et les Tréponématoses.

Professeur K. R. HILL, Professeur d'Anatomie pathologique, Uni-
versity College of the West Indies Mona, Saint Andrew, La Jamaïque.

Docteur D. R. HUGGINS, Conseiller médical régional pour les Maladies
vénériennes et les Tréponématoses. Bureau régional de l'OMS pour le
Pacifique occidental. P. O. Box 2932, Manille, Philippines.

Docteur P. E. C. MANSON-BAHR, c/o Medical Department, P. O. Box 641,
Nairobi, Kenya.

Docteur R. MEDINA, Département de la Recherche, Institut national
de Vénérologie Caracas, Venezuela.

Docteur J. S. MEREDITH, Hôpital européen, Dar-ès-Salaam, Tanganyika.

Docteur M. L. R. MONTEL, 2, Square d'Alboni, Paris 16^e, France.

Docteur E. PETRUS, Directeur-Administrateur du Serpian, Campagne
d'éradication du Pian, Département de la Santé publique, Port-au-Prince,
République d'Haïti.

Professeur M. D. PRATES, P. O. Box 1194. Lourenço Marques, Mozam-
bique.

Médecin-Capitaine J. RIDET, Chef de la Section des Tréponématoses
du SGHMP Bobo-Dioulasso, Haute-Volta. Afrique-Occidentale française.

Docteur A. ZAHRA, Ministère de la Santé, n° 11 (Onitsha) Groupe médical
mobile, Nsukka par Enugu, Nigeria.

APPENDICE II

LISTE DES MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL
DE LA DEUXIÈME CONFÉRENCE INTERNATIONALE
SUR LA LUTTE CONTRE LE PIAN

Docteur J. C. HUME (Président).

Docteur H. T. CHAGLIASSIAN.

Professeur M. SOETOPO.

Médecin-Capitaine J. RIDET.

Docteur D. R. HUGGINS.

Docteur C. J. HACKETT (Secrétaire).

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES SERPENTS MARINS VENIMEUX *HYDROPHIIDÆ*
DU VIET-NAM

Par M. BARME (*)

Avec la collaboration technique de NGUYEN XUAN MAI.

Les Colubridés protéroglyphes appartenant à la famille des *Hydrophiidæ* sont très largement répandus le long des côtes tropicales de l'Océan Indien et de l'Océan Pacifique. De nombreux auteurs ont déjà signalé les effets dangereux, souvent mortels, de la morsure de ces serpents; mais, si l'aspect clinique de l'envenimation a fait l'objet d'une publication très complète de H. A. REID et ses collaborateurs (1), les propriétés des venins d'*Hydrophiidæ* sont encore mal connues.

Les rivages du Viet-nam sont abondamment pourvus en serpents marins. C'est dans la région de Phan Ri que nous avons pu capturer un nombre suffisant de représentants de quelques espèces pour pouvoir aborder l'étude de leurs venins (**).

(*) Séance du 16 avril 1958.

(**) Nous remercions ici M. P. MARTIN, de l'Institut Pasteur de Saigon, de l'aide qu'il nous a apportée pour l'identification des serpents capturés.

I. — *Espèces récoltées.*

Au cours du dernier trimestre 1957, 436 serpents marins ont été capturés, se répartissant dans les espèces suivantes et identifiés d'après l'ouvrage de R. BOURRET (2) :

<i>Lapemis hardwickii</i>	355
<i>Enhydrina schistosa</i>	45
<i>Hydrophis</i>	23
<i>Kolpophis annandalei</i>	6
<i>Thalassophina viperina</i>	3
<i>Aipysurus eydouxi</i>	2
<i>Microcephalophis gracilis</i>	2

II. — *Caractères biologiques.*

Ces serpents ont été capturés à proximité d'un estuaire (leur habitat de prédilection) dans des filets du type senne qui râclent le fond sablonneux de la mer. Les filets du type carrelet, immergés seulement dans la couche supérieure de la mer ne capturent jamais de serpents marins. Ce fait semble indiquer qu'ils vivent habituellement sur le fond de la mer, ne montant à la surface que pour y respirer.

Chaque coup de filet récolte ainsi de vingt à cinquante de ces serpents à queue plate, mélangés à d'innombrables poissons ou animaux marins divers. Les pêcheurs les rejettent à la mer en les saisissant vivement par la queue. Les serpents qui tombent sur le sable meurent sur place sans pouvoir franchir les quelques mètres qui les séparent de leur élément liquide.

Toutes les espèces observées semblent être totalement dépourvues d'agressivité. Les pêcheurs sont parfaitement instruits des effets de leur morsure ; ils n'hésitent cependant pas à plonger entre les branches du filet pour chasser vers la poche de ce filet les animaux captifs, et sortent toujours indemnes de cet exercice pratiqué quotidiennement. Les morsures accidentelles se produisent en général au moment où les pêcheurs trient le poisson dans la poche du filet qui vient d'être tirée sur le rivage, opération qu'ils effectuent à mains nues.

Les espèces capturées paraissent s'adapter fort bien à la vie en captivité : quelques individus de différentes espèces ont été conservés en vie pendant plus de deux mois dans un bassin rempli d'eau de

mer, acceptant volontiers de se nourrir avec les petits poissons qu'on leur donnait.

Chaque serpent de mer ne dispose que d'un volume très faible de venin. Pour récolter ce dernier, il a fallu le recueillir dans l'effilure d'une pipette Pasteur à sa sortie des petits crochets, tandis que l'on exerçait une forte pression sur la région parotidienne correspondante. La quantité de venin ainsi recueillie est très variable et n'est pas toujours proportionnelle à la taille du serpent; le tableau I donne un exemple de ces variations chez trois espèces d'*Hydrophiidæ* :

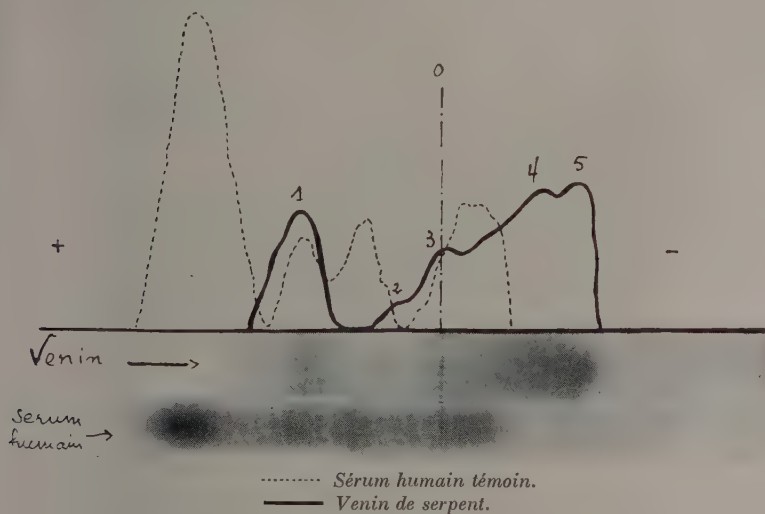
TABLEAU I

<i>Lapemis hardwickii</i>			<i>Enhydrina schistosa</i>		
Venin frais mg.	Venin sec mg.	Taille approximative	Venin frais mg.	Venin sec mg.	Taille approximative
61	15	gros	20,5	6,5	moyen
56	14	moyen	20	6,5	moyen
53	12	gros	16	5	moyen
48	9,5	moyen	13	4,75	petit
37,5	7	gros	12,5	3	gros
28	5,5	moyen	<i>Hydrophis</i>		
39	4,5	moyen			
18	4,25	petit			
23,5	3,5	gros			
11	1,75	petit			
9	1,5	gros	78	16	gros
6	0,5	petit	45	10,5	moyen
			18,5	7,5	moyen
			55	6	gros

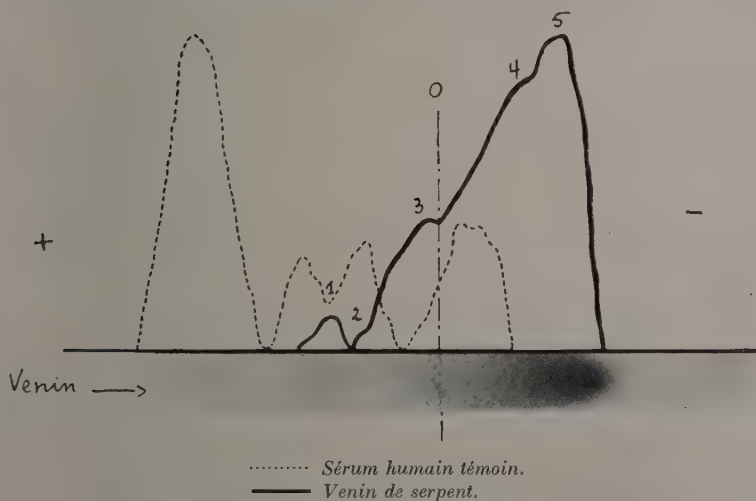
Déshydratation du venin par un séjour de 3 jours à la température ordinaire dans un dessiccateur en présence d'Actigel.

Lorsqu'on comprime la glande parotide le premier venin que l'on voit sourdre des crochets est parfaitement limpide; puis, la pression étant accentuée, le liquide devient opaque, blanchâtre et plus visqueux. Ce dernier venin, très riche en cellules, ou débris cellulaires, donne, à volume égal, un poids sec supérieur à celui obtenu avec le venin limpide, ce qui explique les variations observées d'un serpent à l'autre, du rapport entre le poids du venin frais et celui du venin sec. Certains serpents ne permettent de recueillir qu'un très faible volume de venin blanchâtre: sans doute viennent-ils d'expulser le premier venin limpide en mordant un animal quelconque.

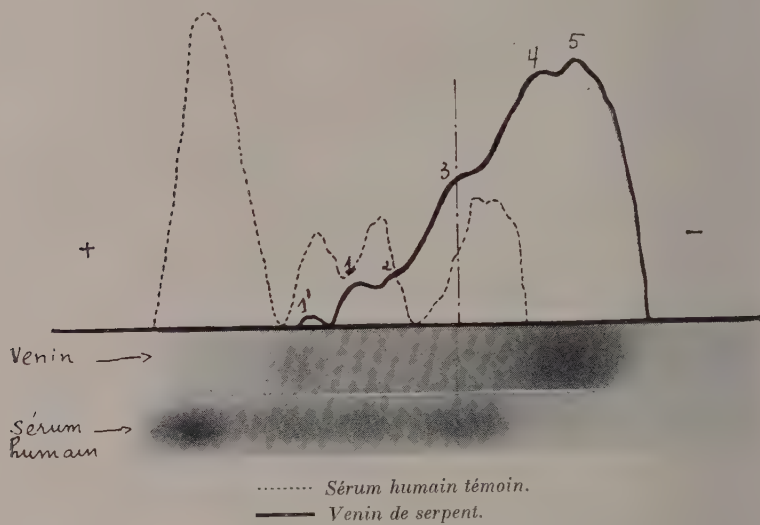
ÉLECTROPHORÈSE DE VENIN DE SERPENT
(*LAPEMIS HARDWICKII*) 7-2-58



ÉLECTROPHORÈSE DE VENIN DE SERPENT
(*ENHYDRINA SCHISTOSA*) 7-2-58



ÉLECTROPHORÈSE DE VÉNIN DE SERPENT
(HYDROPHIS) 7-2-58



III. — *Toxicité du venin.*

A. *Chez l'homme.* — Nous n'avons pas eu l'occasion d'observer de cas de morsure par serpent de mer. Les pêcheurs décrivent des symptômes de paralysies entraînant la mort qui évoquent un effet curarisant tel que l'ont décrit H. A. REID et ses collaborateurs (1) (3) ainsi que différents auteurs. La mort ne survient pas dans tous les cas, ce qui est fort compréhensible si l'on considère les quantités variables de venin excrétées par les serpents (cf. tableau I) et si l'on admet avec H. A. REID que le poids de venin sec nécessaire pour tuer un homme est de 4 mg. environ. Il est difficile de connaître la fréquence des accidents, les pêcheurs n'abordant ce sujet, interdit par diverses superstitions, qu'avec répugnance, mais chaque village de pêcheurs doit vraisemblablement compter annuellement plusieurs victimes.

B. *Chez le lapin.* — Avec une dose forte (0 mg. 200) par voie intra-veineuse, la mort survient en 10 à 20 minutes. Le symptôme majeur est une hypotonie musculaire, débutant par les muscles de la nuque (chute de la tête en avant) et s'étendant à l'ensemble de la musculature, le train antérieur étant atteint avant le train postérieur. L'animal meurt d'une paralysie des muscles respiratoires, avec une mydriase contemporaine de l'apnée terminale. Le cœur continue à battre quelques temps après l'arrêt respiratoire. Ce tableau clinique est comparable à celui de l'intoxication par le curare.

Les mêmes effets sont obtenus par la voie sous-cutanée, et l'évolution est alors à peine plus lente.

Avec une dose faible, voisine de la dose minima mortelle et qui tue le lapin en 5 à 24 heures, le symptôme dominant quelle que soit la voie d'administration, est une dyspnée avec encombrement respiratoire. La paralysie des muscles respiratoires précède celle des autres muscles qui est plus discrète et parfois difficile à mettre en évidence.

A l'autopsie, on ne remarque aucune lésion au point d'inoculation, ni aucune hémorragie, tandis qu'on note la présence de caillots dans les cavités cardiaques. Les bases pulmonaires sont légèrement congestionnées si le lapin a reçu une dose forte de venin. Les doses faibles produisent un œdème pulmonaire intense. Une sérosité spumeuse s'écoule lorsqu'on coupe le poumon.

La symptomatologie, ainsi que les lésions décrites ci-dessus, sont communes, à des degrés divers, aux envenimations par les différentes espèces de serpents qui font l'objet de cette étude.

Les titrages de toxicité des divers venins pour le lapin sont groupés dans le tableau II.

TABLEAU II

Résultats des épreuves sur le lapin (voie veineuse).

Voie	<i>Lapemis hardwickii</i>	<i>Enhydrina schistosa</i>	<i>Hydrophis</i>	<i>Naja tripudians</i> (Cesari et Boquet)
Veineuse . . .	o mg. 040	o mg. 026	o mg. 085	o mg. 200
Sous-cutanée . .	o mg. 050	o mg. 030	o mg. 114	o mg. 300

Doses minima mortelles 100 o/o en milligrammes de venin sec par kilogramme de poids vif. Titrages effectués au moyen de mélanges de venins prélevés sur plusieurs individus de chaque espèce.

C. *Chez la souris.* — Les symptômes et les lésions observés après l'injection sous-cutanée du venin sont comparables à ceux provoqués chez le lapin : paralysie des quatre membres, commençant ici par les pattes postérieures, dyspnée avec cyanose du museau, mort par arrêt respiratoire, absence de lésions locales et congestion pulmonaire discrète.

Dans le tableau III nous rapportons les résultats des titrages de trois venins.

TABLEAU III

*Résultats des épreuves sur la souris
(voie sous-cutanée).*

	<i>Lapemis hardwickii</i>	<i>Enhydrina</i>	<i>Hydrophis</i>
DMM 100 o/o en µg. par souris de 20 g.	6 µg.	5 µg.	7 µg.
DMM 100 o/o en µg. par gramme de souris = Unité Souris (Slotta et Szy-ska)	o µg. 30	o µg. 25	o µg. 35

IV. — *Etude in vitro.*

A. *Pouvoir anticoagulant.* — L'action du venin de trois espèces d'*Hydrophiidæ* sur la coagulation du plasma frais citraté de cheval a été étudiée selon la technique utilisée par E. CESARI et P. BOQUET (4) pour le venin de *Naja tripudians*.

La quantité de chlorure de calcium assurant la coagulation de 2 ml. du même plasma citraté en 30 minutes à 37°, définie par un test préalable, était de 0 ml. 40 d'une solution à 2 0/0 de Cl_2Ca sec.

La lecture de la réaction a été effectuée après une heure d'étuve à 37°. Les résultats indiqués dans le tableau IV montrent un effet anticoagulant des venins de *Lapemis* et d'*Hydrophis* comparable à celui du cobra tel que l'ont publié E. CESARI et P. BOQUET. Le venin d'*Enhydrina* semble n'avoir que peu d'action sur la coagulation du plasma *in vitro*.

TABLEAU IV

Venin en $\mu\text{g.}$ (poids sec)	<i>Lapemis</i> <i>hardwickii</i>	<i>Enhydrina</i> <i>schistosa</i>	<i>Hydrophis</i>	<i>Naja tripudians</i> (Cesari et Boquet)
0,25	++	++	++	
0,5	++	++	++	++
1	++	++	++	++
2,5	+	++	+	++
5	+	++	+	++
10	+	++	+	+
25	o	++	o	o
50	o	+	o	o
100	o	+	o	o
250	o	+	o	o
500	o	+	o	o
1.000	o	+	o	o
2.500	o	o	o	o
témoin	++	++	++	++

++ Coagulation totale + Coagulation partielle o Absence de coagulation

B. *Action hémolytique.* — Les hématies de 3 espèces animales (cheval, bœuf, mouton), à la quantité de 1 ml. à 5 0/0, ont été soumises à l'action des venins de 3 espèces d'*Hydrophiidæ* après activation du venin par 0 ml. 5 de sérum de cheval (décomplémenté) pendant 1 heure à 37°, selon la technique indiquée par P. BOQUET (5). L'hémolyse a été recherchée après 30 minutes de séjour dans un bain à 0° (tableau V).

Les venins de ces trois *Hydrophiidæ* semblent donc manifester un pouvoir hémolytique net, mais inférieur cependant à celui de *Naja tripudians* qui provoque l'hémolyse totale des globules de cheval à la dose de 0 $\mu\text{g.}$ 015, comme l'ont défini E. CESARI et P. BOQUET (4). Cependant, les hématies de bœuf et de mouton sont sensibles à l'action des trois venins à dose relativement forte, alors que le venin de cobra est sans effet (4).

TABLEAU V

	Cheval		Bœuf		Mouton	
	Début hémolyse	Hémolyse totale	Début hémolyse	Hémolyse totale	Début hémolyse	Hémolyse totale
<i>Lapemis</i> . . .	0 µg. 50	1 µg.	5 µg.	10 µg.	5 µg.	50 µg.
<i>Enhydrina</i> . . .	0 µg. 50	0 µg. 75	5 µg.	7 µg. 5	10 µg.	25 µg.
<i>Hydrophis</i> . . .	0 µg. 50	1 µg.	1 µg.	5 µg.	2 µg. 5	5 µg.

D. *Electrophorèse*. — L'analyse électrophorétique a été effectuée (*) selon la technique de M. MACHEBŒUF et collaborateurs (6) avec l'appareil de Machebœuf et Rebeyrotte. Les courbes rapportées dans ce travail ont été obtenues à l'aide du photomètre enregistreur Leres.

Les venins secs, remis en solution, ont été centrifugés et décantés pour éliminer les débris organiques et éviter ainsi les taches parasites. Le fractionnement électrophorétique a été effectué pour les trois venins simultanément et sur la même bande avec un sérum humain témoin.

Les protéinogrammes, reproduits ci-contre, montrent une remarquable similitude. On peut distinguer quatre fractions nettes (1, 3, 4, 5) et une cinquième fraction probable (2). Le venin d'*Hydrophis* semble en outre présenter un dédoublement de la fraction 1 en 1' et 1''.

Ces résultats sont à rapprocher de ceux obtenus par A. BUSSARD et R. CORÉ (7) avec le venin de cobra chez lequel ils ont décelé au moins quatre fractions,

CONCLUSIONS

Les *Hydrophiidæ* que nous avons étudiés se rapprochent des cobras par les propriétés de leurs venins. Toutefois le pouvoir létal de ces poisons est plus élevé que celui des venins de cobras et masque leurs propriétés anticoagulante et hémolytique plus discrètes.

(*) Les électrophorèses ont été pratiquées par Mlle NGUYỄN THỊ LAU, Chef de Laboratoire de Chimie Biologique à l'Institut Pasteur de Saigon, que nous prions d'accepter nos vifs remerciements pour le soin qu'elle a bien voulu apporter à l'exécution de ce travail.

En raison de la ressemblance de leurs actions physio-pathologiques et de la similitude de leur constitution telle qu'elle apparaît à l'électrophorèse les venins de *Lapemis*, d'*Enhydrina*, et d'*Hydrophis* possèdent, vraisemblablement, des propriétés antigéniques très voisines. Si cette hypothèse pouvait être vérifiée par l'étude de toutes les espèces d'*Hydrophiidæ* la préparation d'un sérum multivalent, efficace contre l'envenimation par les divers serpents marins, pourrait être envisagée.

Des travaux sont en cours dans ce sens.

Institut Pasteur de Nhatrang.

BIBLIOGRAPHIE

1. REID (H. A.) et coll. — *Brit. Med. Journal*, 1956, **11**, 73.
 2. BOURRET (R.). — Les serpents marins de l'Indochine Française. 25^e note de l'Institut Océanographique de l'Indochine, Hanoï, 1934.
 3. REID (H. A.). — *Brit. Med. Journal*, 1957, **11**, 26.
 4. CESARI (E.) et BOQUET (P.). — *Annales I. Pasteur*, 1936, **56**, 511.
 5. BOQUET (P.). — Venins de Serpents et Antivenins. Flammarion Paris, 1948, 157.
 6. MACHEBŒUF (M.), REBEYROTTE (P.), DUBERT (J. M.) et BRUNERIE (M.). — Microélectrophorèse sur papier. Techniques et applications. Autin. Paris, 1954.
 7. BUSSARD (A.) et COTE (R.) (présenté par TRÉFOUËL (J.)). — *Bull. Acad. Sci.*, 1954, **239**, 915.
-

SOCIÉTÉ DES SCIENCES MÉDICALES DE MADAGASCAR

PROCÈS-VERBAL DE LA SÉANCE DU 4 FÉVRIER 1958

La séance est ouverte à 18 heures par le docteur NAVARRANNE, Vice-Président qui demande aux membres présents d'élire un nouveau bureau.

Le bureau proposé est élu à l'unanimité.

Président : docteur BERTRAND.

Vice-Présidents : docteur NAVARRANNE ; docteur RANORO-RAHARINOSY, vétérinaire BUCK, pharmacien MERLAND.

Secrétaire général : docteur RAMAMONJY-RATRIMO.

Trésorier : docteur RAMPAMOELINA.

Secrétaire aux séances : docteur SABORET.

Le docteur BERTRAND remercie les sociétaires et invite chacun à faire un effort pour que les séances soient mensuelles et régulièrement suivies.

Ordre du jour :

1^{re} Service antipaludique de l'Institut d'Hygiène.

Problèmes posés par l'endémie palustre : note préliminaire sur les enquêtes en cours.

Le directeur du Service antipaludique rapporte les statistiques concernant, sur les plateaux et sur la côte les indices plasmodique, gamétique et splénique.

Intervention du docteur ESTRADA sur le problème des splénomégalies à Madagascar.

2^o MM. BRUZA. RAZAFINDRANOVONA et CH. RANDRIANANJA.

Tumeur villeuse gastrique.

Tumeur villeuse de l'estomac évoluant depuis 15 mois chez une Malgache de 54 ans évacuée de la côte ouest sur le Service de Chirurgie « A » de l'Hôpital Befelatanana.

Syndrome douloureux épigastrique d'installation brutale.

Douleurs post-prandiales précoces survenant par crises irrégulières de quelques jours, crises devenant de plus en plus fréquentes, mais presque continuelles et soulagées par de très fréquents vomissements. Ni hématomèse, ni méléna. Amaigrissement de 15 kg. Signes cliniques de sténose. Les examens de laboratoire n'ajoutent aucun élément nouveau. Le T. G. D. montre un grand estomac de sténose, non vidé 6 heures après l'ingestion de baryte. Le radiologue (docteur CAYRET) évoque la possibilité d'une tumeur primitive de l'antre.

Pas d'examen gastroscopique.

A l'intervention : la palpation de l'estomac montre une tumeur intragastrique du volume d'une orange (mégabulbe).

Gastrostomie exploratrice : tumeur assez ferme, présentant circonvolutions et contours polycycliques, très mobile bien qu'assez largement implantée sur la petite courbure prépylorique. Duodéno-gastrectomie 2/3 large sans difficulté particulière. La pièce montre les caractères particuliers de la tumeur (trois photographies sont présentées).

L'examen anatomo-pathologique (docteur BRYGOO) indique : tumeur villose sans aucun signe de malignité, ganglions rétropyloriques : réaction inflammatoire simple.

Suites très simples, sortie au 20^e jour en pleine reprise pondérale.

Commentaires. — Crises de sténose aiguë à éclipses par invagination transpylorique de la tumeur — mégabulbe — formant clapet.

Absence d'image classique radiologique.

Rareté de la localisation gastrique de telles tumeurs : 23 cas connus d'après un récent travail de SÉNÈQUE et CHATELAIN. Tendance très marquée à la dégénérescence et rappel de la directive thérapeutique concernant les tumeurs dites bénignes de l'estomac : gastrectomie typique dans tous les cas.

Discussion. — Le docteur NAVARRANNE félicite l'auteur pour cette excellente et rare observation. Le docteur BERTRAND estime qu'elle doit recevoir une plus large diffusion.

3^o MM. FAUCON et VORON.

Etude de la cristallisation de la glaire cervicale, son intérêt en médecine de brousse.

— L'étude de la cristallisation de la glaire cervicale est un moyen simple et suffisant d'apprécier approximativement l'activité folliculaire.

— « Un aspect précoce de feuille de fougère, ou persistant dans la deuxième partie du cycle, fera penser à une hyperfolliculinie absolue ou relative » (Pye).

— L'absence ou le faible développement de la cristallisation en feuille de fougère au milieu du cycle évoquera une hypofolliculinie.

— L'étude de cette cristallisation joue un rôle majeur dans le diagnostic d'une aménorrhée, et dans les menaces d'interruption d'une grossesse par troubles hormonaux.

— Cette étude est très simple à réaliser et peut être pratiquée par n'importe quel médecin.

Aussi est-elle particulièrement intéressante pour le médecin isolé qui ne dispose pas du concours d'un laboratoire.

L'ordre du jour étant épuisé, la séance est levée à 19 h. 15.

PROCÈS-VERBAL DE LA SÉANCE DU 4 MARS 1958

La séance est ouverte à 18 heures par le docteur BERTRAND, Président.

Après la lecture du compte rendu de la séance du 4 février, on passe à l'ordre du jour et la parole est donnée à :

1) M. TSIMAHAFOTSY RANDRIAMARO : *Sur le Ramanenjana à Madagascar.*

Psycho-névrose maniaque aiguë à manifestation épidémique et sporadique.

Etude détaillée de cette affection avec : origine historique, étude clinique, problèmes étiologique, et pathogénique et thérapeutique.

Intervention du docteur RADAODY-RALAROSY qui reprend certains points et en particulier, insiste sur la fréquence de l'affection sévisant sous forme épidémique avant les événements graves dans le pays. Le docteur RADAODY rapporte aussi un cas qu'il a observé à Tananarive.

Le docteur BERTRAND félicite l'auteur et demande qu'il soit fait une plus grande diffusion de cette étude d'une affection locale.

2) MM. CONSTANTIN et MONTBARBON (Service du docteur ORTHLIEB) : *Sur un cas de tétanos grave.*

Les auteurs rapportent un cas de tétanos grave traité par méthodes modernes associant : neuroplégie, curarisation et réanimation respiratoire.

Lorsque le traitement débute, le tableau correspond à un pro-

nostic très sombre et pratiquement le malade est agonisant : température à 40°, pouls filant au-delà de 180, respiration courte et saccadée. Le tétanos est grave : l'opisthotonos est complet, le trismus considérable, les crises de contractures fréquentes et violentes.

— *Le traitement consiste en :*

1° Curarisation pendant 5 jours (avec intubation les 36 premières heures), intra-veineuse (D.-Tubocurarine).

2° Manœuvre de réanimation respiratoire, devant chaque apnée dont la curarisation n'est jamais à l'origine, mais plutôt en relation avec la maladie tétanique.

3° Neuroplégie associant Viadril à M₃ (Phénergan-Dolosal-Plé-gicil) pendant 6 jours.

— Des complications sont intervenues (aucune cependant n'est en relation avec un déséquilibre neuro-végétatif).

Il s'agit d'une néphrite, d'une pneumopathie par bronchoplégie et des lymphangites.

L'amélioration se dessine progressivement. Dès la mise en route du traitement, les contractures disparaissent, la température tombe, les constantes deviennent normales. La respiration, objet d'une surveillance de tous les instants, reprend son rythme normal, compte tenu des apnées qu'il faut compenser à la respiration contrôlée, autant de fois que cela est nécessaire. Ces apnées ont une fréquence qui va en diminuant, pour, au 10^e jour, disparaître définitivement.

Le malade sort guéri, un mois après son entrée dans le service.

Conclusion. — Le traitement de réanimation respiratoire associé à la curarisation et à la neuroplégie exige du matériel et du personnel. Ce cas a pourtant été traité dans l'improvisation et avec des moyens de fortune. Ce malade, pratiquement condamné, ne pouvait avoir une chance de survivre qu'en instituant un tel traitement.

Des services hautement spécialisés, tant en France qu'en Amérique du Sud notamment, instituent des traitements beaucoup plus énergiques : la respiration est assurée par trachéotomie et respirateur automatique, la curarisation est totale, la neuroplégie peut être moins intense mais plus régulière. Nos moyens ne nous le permettaient pas. Nous nous sommes contentés d'appliquer une partie seulement du traitement préconisé par les différents promoteurs de la méthode.

Intervention du docteur FAUCON qui estime que la curarisation totale est d'une réalisation difficile à Tananarive actuellement et souhaite la création d'un centre spécialisé pour le traitement moderne des tétanos graves.

3) MM. BRUZAT et RANDRIANANJA : *A propos des splénectomies pour Banti.*

La séance est levée à 19 h. 20.

PROCÈS-VERBAL DE LA SÉANCE DU 8 AVRIL 1958

La séance est ouverte à 18 heures par le docteur BERTRAND, Président.

Avant de donner la parole aux auteurs des communications, le docteur BERTRAND prononce l'éloge funèbre du docteur RANORO-RAHARINOSY, Vice-Président de la Société.

On passe ensuite à l'ordre du jour :

1) MM. A. DODIN et E. RAKONTONDARAMANGA : *Evolution de la résistance aux antibiotiques appréciée par la méthode des disques.*

Résumé. — Depuis juillet 1953, 458 souches ont été testées par la méthode des disques. Deux tableaux donnent le détail, année par année, du nombre de germes sensibles, limites ou résistants pour les staphylocoques, entérocoques, coliformes et proteus. On observe une augmentation de la résistance de la plupart des germes aux antibiotiques usuels, auréomycine, terramycine, tétracycline, une persistance d'une large sensibilité des germes au chloramphénicol. En 1954, 65 o/o des souches de staphylocoques étaient résistantes à la pénicilline, ce chiffre n'a pas varié depuis.

Institut Pasteur de Madagascar, Directeur : docteur J. COURDURIER.

2) MM. J. J. LARTIGUE, RANDRIANARISON et RAKONTONDARAMANGA : *Foyer de filariose canine à *Dirofilaria immitis* dans le district de Maroantsetra.*

La recherche des microfilaires dans le sang de 40 chiens du district de Maroantsetra montra que 18 sujets étaient parasités par *D. immitis*. L'existence de cette filariose canine sur la côte Est présente un intérêt certain pour les épidémiologistes étudiant la filariose humaine dans cette région.

3) M. FAUCON : *A propos d'un cas de sérologie paradoxale de Demanche.*

L'ordre du jour étant épuisé, la séance est levée à 18 h. 50.

SOCIÉTÉ MÉDICALE DE L'A. O. F.

SÉANCE DU 10 MARS 1958

M. ROUAN : *Le traitement de la tuberculose pulmonaire par la D-cyclosérine en milieu africain.*

L'auteur étudie une première série de 33 malades dits incurables. Quatre abandons avant la fin du premier mois pour intolérance totale. Sur les 29 restants, la cyclosérine a, dans 50 0/0 des cas, favorablement modifié l'évolution. Dans 44 0/0 on a pu poser l'indication, souvent limite, d'une thoracoplastie complémentaire. Une 2^e série de 3 malades fraîchement dépistés comporte un excellent résultat, un résultat assez bon et un résultat nul au 50^e jour du traitement.

La courbe d'efficacité dans le temps de la cyclosérine passe par un sommet au cours du 4^e mois. Il faut savoir ne pas attendre plus longtemps pour poser l'indication d'une chirurgie de complément si elle devient possible à ce moment.

Accidents d'intolérance : au total 58 0/0. Accidents comitiaux : 27,7 0/0.

MM. P. BRES, R. CAMAIN, J. DELAHOUSSE, R. MAZAUD, R. BAYLET : *Cinq nouveaux cas de maladie à virus de Coxsackie à Dakar.*

Après un premier cas de découverte fortuite, cinq nouveaux cas montrent que le virus de Coxsackie joue un rôle, qui est loin d'être négligeable dans la pathologie d'A. O. F. Ces quelques observations donnent un aperçu de la variabilité classique des manifestations de ce virus allant de la fausse urgence abdominale au porteur sain, en passant par les myalgies et l'association avec le virus poliomyélitique. Ces premières données justifieraient la mise en œuvre d'une enquête pour déterminer l'importance réelle de l'endémicité dans la population dakaroise.

MM. S. CONTE et S. TOURE : *Un cas d'exulcération simplex et problèmes connexes.*

Un cas d'exulcération simplex est rapporté. L'anatomo-pathologie a révélé ici une atteinte très superficielle, mais certainement

musculeuse et des malformations vasculaires sous-muqueuses. Les auteurs pensent à une signification pathogénique par déficit circulatoire fonctionnel localisé, et soutiennent que l'autonomie de la maladie de DIEULAFOY est moins certaine qu'il n'est généralement admis. Pour eux il s'agit d'une forme d'expression anatomo-pathologique particulière de l'ulcère chronique.

MM. B. BEZES et E. GOUDOTE : *A propos du traitement chirurgical des éléphantiasis des membres : L'exérèse des tissus pathologiques suivie de greffes dermo-épidermiques (10 observations).*

Les auteurs ont eu l'occasion de traiter chirurgicalement 10 éléphantiasis des membres en milieu africain (9 membres inférieurs et 1 membre supérieur). Ils ont utilisé en la modifiant légèrement la technique de GIBSON et TOUGH : exérèse en un seul temps du tissu cellulaire sous-cutané, suivie de greffes dermo-épidermiques libres.

Présentation d'une série de clichés montrant les très importantes lésions initiales et les résultats obtenus.

MM. F. KLEFSTADT-SILLONVILLE. Rapporteur P. BARROUX : *Sur 9 F. V. V. dont 5 traitées par iléo-uréthro-cytoplastie pendant l'année 1957.*

Exposé des indications et contre-indications de cette intervention appelée à remplacer, dans la plupart des cas, la dérivation colique des urines dans le traitement des graves pertes de substance urétero-vésicales post-obstétricales.

MM. M. LARIVIÈRE, R. ARETAS, A. RABA, et M. CHARNIER : *Index d'infestation bilharzienne au Sénégal.*

3.274 urines d'enfants de différents villages des cercles de Thiès et de Kaolack (Sénégal) ont été examinées de décembre 1957 à mars 1958.

L'index d'infestation par *S. hæmatobium* est très élevé dans les régions où les enfants pendant la période d'hivernage se baignent dans les marigots.

Ainsi dans la région du Sine (subdivision de M'Bour), 50,9 0/0 des enfants sont atteints dans le village de Fimela, 65 0/0 à N'Gueniène. A Diaganiao 63 0/0; à Diofor 75,9 0/0.

Par contre de très rares cas ont été dépistés dans des villages où la population n'a que l'eau des puits à sa disposition; ce qui

laisse supposer que la parasitose a dû être contractée à l'occasion de séjours dans d'autres villages.

A signaler qu'il a été trouvé des nourrissons infestés par *S. hæmatobium*, la contamination s'étant produite sans doute par des bains donnés par la mère avec l'eau des marigots.

L'examen des selles, qui fut pratiqué avec moins de régularité que celui des urines a permis de découvrir un foyer de bilharziose à *S. mansoni* dans la région de Diohine, Niarhar, N'Gayokheme et Toukar (subdivision de Fatick).

De nouvelles prospections sont en cours dans d'autres cercles.

SEANCE DU 14 AVRIL 1958

MM. J. DELAHOUSSE et R. PAILLET : *Pneumopathies bulleuses du jeune enfant.*

Neuf observations de pneumopathies bulleuses extensives du nourrisson et du jeune enfant observées en un an sont rapportées. Une série de 27 clichés est projetée au cours de l'exposé permettant d'insister sur l'aspect radiologique, l'évolution, les complications et le diagnostic différentiel.

Les auteurs signalent la gravité de la période initiale, au cours de laquelle furent observés trois décès, contrastant avec la parfaite tolérance ultérieure à la phase bulleuse qui peut se prolonger plusieurs mois avant de régresser (six observations).

MM. J. NETIK et R. CAMAIN : *Comparaisons des examens nécropsiques avec les renseignements fournis par la ponction-biopsie du foie.*

Les auteurs, chargés respectivement l'un de l'examen de fragments hépatiques prélevés par ponction-biopsie, l'autre de la vérification nécropsique des sujets décédés à l'hôpital A. Le Dantec à Dakar, ont confronté leurs statistiques. Sur 40 cas étudiés la biopsie a permis d'établir 33 diagnostics exacts soit dans 82,5 o/o des cas.

Dans 7 cas, soit 17,5 o/o des cas, les renseignements apportés par la ponction-biopsie ont été incomplets et des cirrhoses cancérisées ont été interprétées comme de simples cirrhoses.

La valeur de la ponction-biopsie surtout dans le cancer est donc indéniable.

MM. PAYET, P. PÈNE, P. LAPORTE et M. ARMENGAUD : *Recherches sur de nouvelles possibilités d'exploration médicale appliquées à l'étude des cirrhoses en A. O. F.*

Les auteurs rapportent la méthodologie statistique utilisée pour étudier les cirrhoses des Africains (96 interrogations, 136 colonnes de chiffres ou de lettres), utilisation de 2 cartes perforées pour chaque cas, exploration successive des critères contenus dans une seule ou dans les deux cartes.

MM. H. DARRASSE et H. BOIRON : *A propos d'une contamination observée dans un réseau d'eau de distribution : difficulté d'adopter une méthode « universelle » en matière d'analyse bactériologique.*

A propos d'observations faites au cours du contrôle bactériologique d'une eau de distribution publique fortement polluée, les auteurs attirent l'attention sur la difficulté du choix d'une méthode « standard ». Dans ce cas particulier d'une eau sûrement contaminée (2 salmonelles furent isolées par filtration), les deux méthodes classiques utilisées ont montré leurs défauts respectifs : manque de sensibilité pour le milieu phéniqué de Vincent, manque de spécificité pour le milieu lactosé-bilié de MacConkey.

L'emploi simultané de deux méthodes est donc à recommander, mais dans ce domaine particulier de la standardisation, il faut aussi tenir compte de la simplicité de la technique et de son prix de revient.

M. J. HAINAUT : *Un cas de syndrome de Korsakoff à étiologie multiple.*

Homme de 53 ans psoriasique et syphilitique ancien, qui en quelques mois passe de la sobriété à une consommation d'alcool effrénée; apparition de troubles de la mémoire de fixation. Utilisation de doses de liqueur de Fowler très élevées contre le psoriasis dont la desquamation s'arrête augmentant ainsi la rétention d'arsenic. Constitution d'un syndrome de Korsakoff avec polynévrite et syndrome mental typique (fabulation, amnésie, fausses reconnaissances). L. C. R. perturbé. Etiologie alcool, tréponème, arsenic. Evolution favorable.

ERRATUM

MM. P. VOUILLOUX et J. VOELCKEL apportent les rectifications suivantes à leur communication sur : « Le Tétrachloréthylène dans le traitement de l'ankylostomiase infantile ».

Bulletin de la Société de Pathologie exotique : 1957, 50, fascicule 5, 812-821.

Page 814, ligne 22, *au lieu de proportion, lire* : préparation.

ligne 45, *au lieu de pots bas, lire* : pots bans.

Page 815, le tableau rectifié se présente de la façon suivante :

Période de 24 heures	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Déparasitages		↑		↑		↑			
Œufs/24 heures	////								////
Adultes		////		////		////			

ligne 19, *au lieu de pourcentage les plus élevés de parasitage, lire* : pourcentage les plus élevés de déparasitage.

Page 816, le tableau rectifié se présente de la façon suivante :

TABLEAU I. — *Efficacité comparée du TCE et du CH.*

Méthode de contrôle	Œufs champ avant et après		Œufs/24 heures avant et après		Adultes expulsés	
Médicament utilisé	Nombre de cas	o/o de dépara- sitage	Nombre de cas	o/o de dépara- sitage	Nombre de cas	Moyenne adultes expulsés après 1 ^{re} prise
TCE	78	81,6	34	71,3	10	34,5
CH	36	54,9	25	61,7	94	3,1

Page 818, lignes 11 et 12, *au lieu de X, lire : X².*

Page 819, ligne 1, *au lieu de ce qui tendrait, lire : ce que tendrait.*

Page 820, ligne 34, *au lieu de 37, 7, 75 0/0 d'adultes, lire : 37, 7, 75 adultes.*

Le Gérant : G. MASSON